

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

Die Altersabhängigkeit der Normalantikörper in vergleichender Betrachtung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Helgard Straubel aus Berlin

1969

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
Abteilung für Bakteriologie und Seuchenforschung
Direktor: Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig

Die Altersabhängigkeit der Normalantikörper
in vergleichender Betrachtung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Straubel, Helgard
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

Referent: Professor Dr. med Hansjürgen Raettig

Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20. 3.1969

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1
Die praeinatale Antikörperübertragung	"	3
Das Verhalten der Abwehrmechanismen nach der Geburt	"	7
Das Verhalten der Antikörpertiter bestimmter Krankheiten im Verlauf des Lebens	"	15
Streptokokken-Infektionen	"	15
Staphylokokken-Infektionen	"	17
Typhus abdominalis	"	17
E.coli-Infektionen	"	20
Keuchhusten	"	20
Diphtherie	"	22
Toxoplasmose	"	24
Murines Fleckfieber	"	27
Q-Fieber	"	27
Poliomyelitis	"	30
Coxsackie-Virus-Infektionen	"	34
ECHO-Virus-Infektionen	"	36
Col-SK-Virus-Infektionen	"	45
RS-Virus-Infektionen	"	47
Influenza	"	47
Parainfluenza	"	53
Mumps	"	55
Masern	"	58
Adenovirus-Infektionen	"	58
Arbovirus-Infektionen	"	65
Dengue	"	65
Ilheus	"	65
Gelbfieber	"	67
EEE- und WEE-Virus-Infektionen	"	67
Lipovirus-Infektionen	"	69

Meningoencephalitis	Seite	69
Psittakose	"	72
Diskussion	"	74
Zusammenfassung	"	82
Literaturverzeichnis	"	84

Einleitung

Neben den unspezifischen humoralen und zellulären Abwehrmechanismen steht dem menschlichen Organismus die spezifische Abwehr auf Grund spezifischer Antikörper als Schutz gegen Infektionskrankheiten zur Verfügung. So ist es seit Jahrtausenden bekannt, daß man von gewissen Krankheiten nur einmal befallen wird, d.h. daß man eine Immunität erhält. Wie diese Immunität zustande kam, war vor der Entdeckung der Spezifität der Krankheitserreger durch Robert Koch nicht bekannt und die Impfprophylaxe vom Kotessen zur Zeit der Pharaonen bis zur Pockenimpfung von Jenner beruhte auf der Empirie. Heute ordnet man der Spezifität der Erreger bzw. ihrer Stoffwechselprodukte die Spezifität der Antikörper zu. Als Voraussetzung für die Bildung der spezifischen Antikörper gilt die Infektion mit dem Erreger, die sowohl apparent als auch - wie wohl weit häufiger - inapparent, d.h. stumm oder latent verlaufen kann. So kann man heute bei jedem Erwachsenen ein Spektrum von Antikörpern nachweisen, das ungefähr gegen 30 - 50 verschiedene Erreger gerichtet ist. Das Neugeborene jedoch ist immunologisch noch nicht voll ausgereift und lebt in den ersten Lebensmonaten unter dem Schutz passiv übertragener mütterlicher Antikörper. Während des Abbaus dieser Antikörper im ersten Trimenon ist es noch weitgehend gegen Infektionen geschützt. Ist dieser Antikörpertiter abgebaut, so beginnt - wie aus dem Vorhergesagten heute allgemein angenommen wird - das Kleinkind selbst infolge meist subklinischer spezifischer Infektionen spezifische Antikörper zu bilden und erhält damit im Laufe der Jahre eine entsprechende Immunität.

RAETTIG (139) stellt in dem Referat über die aktive Immunisierung 1963 die Frage, ob dieser Wiederanstieg in den ersten Lebensjahren allein durch spezifische subklinisch verlaufende Infektionen zu erklären ist und weist dabei auf die Altersverteilung für Polioantikörper hin. Dabei läßt sich folgende Entwicklung feststellen: Der Antikörpergehalt ge-

gen Poliomyelitis fällt bis zum 6. Lebensmonat, steigt dann während der ersten drei Lebensjahre bis zum 3. Jahrzehnt und fällt wieder langsam gegen das Greisenalter hin ab. RAETTIG (139) weist darauf hin, daß für die meisten Krankheitserreger in Mitteleuropa diese oben beschriebene Altersverteilung der Antikörper gilt und knüpft die Überlegung daran, daß, wenn diese durch spezifische Infekte hervorgerufen wurden, man unterstellen müßte, daß ein hoher Prozentsatz von Kleinkindern innerhalb von ungefähr von 2 - 3 Jahren etwa 30 Infektionen durchmachen müßte, was sowohl aus epidemiologischen Gründen wegen der viel niedrigeren Infektionswahrscheinlichkeit als auch aus infektiologischen Gründen wegen der Interferenz unwahrscheinlich ist.

Ich habe diese Fragestellung aufgenommen und mir in dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, zu prüfen, inwieweit die Infektion, d. h. das Eindringen vermehrungsfähiger Erreger in den Organismus als Ursache für die Antikörperbildung des Kleinkindes anzusehen ist. Ich habe dazu die Literatur nach Angaben über die Antikörpertiter und ihren Verlauf innerhalb des Lebensalters durchgesehen, um genauere Angaben über den Beginn, Zeitraum der Antikörperbildung und damit auch über das stimulierende Antigen machen zu können.

Die praenatale Antikörperübertragung

Wie bereits erwähnt, lebt der menschliche Säugling in den ersten Lebenswochen unter dem Schutz passiv von der Mutter übertragener Antikörper. Durch welches Organ diese Antikörperübertragung erfolgte, war lange Zeit Ursache für Diskussionen.

BRAMBELL (13, 14, 15) und Mitarbeiter sowie HALLIDAY (59, 60) stellten an Meerschweinchen, Ratten und auch Kaninchen - letztere haben ja wie der Mensch eine Placenta haemochorialis - fest, daß die Übertragung von Antikörpern über den foetalen Dottersack stattfindet, entsprechend der lang bekannten Übertragungsart bei Vögeln. Beim Menschen ist dieser Dottersack jedoch nur rudimentär vorhanden. 1958 gelang es dann BANGHAM, HOBBS und TERRY (2) am Affen nachzuweisen, daß die Übertragung der Antikörper in der Placenta stattfindet, und nicht, wie BRAMBELL (13) noch überlegt hatte, auf dem Weg über das Fruchtwasser im Darm des Feten resorbiert wird. FRANCO und GASPARINI (42) stellten, ebenso wie KIENITZ und KÜMMEL (82) weder meßbare Mengen von Staphylokokken-Alpha-Antitoxin, noch Streptolysin im Fruchtwasser fest. WASZ-HÖCKERT und Mitarbeiter (175) konnten an Hand von Diphtherie-Antitoxinbestimmungen bei Neugeborenen mit Oesophagusatresie einen Antitoxintiter feststellen, der sich nicht von normalen Neugeborenen unterschied. Diese Befunde weisen klar auf die Bedeutung der Placenta als maßgebliches Organ der Antikörperübertragung hin. Morphologische Grundlage für diese Art der Übertragung ist eine Placenta, die einen möglichst engen Kontakt zwischen mütterlichem und foetalem Blut erlaubt, wie sie GROSSER (57) bei dem Studium der Placentartypen für den Menschen u. a. nachweisen konnte. Aus der Abnahme der mütterlichen Gewebsschichten der Placenta ist jedoch nicht auf eine passive Filtration in der Art eines Molekularsiebes zu schließen. Gegen eine solche Filtrationstheorie spricht z. B., daß Collidon mit einem

Molekulargewicht von 30 000 nicht in den foetalen Kreislauf übergeht, während das Diphtherieantitoxin mit einem Molekulargewicht von 90 000 die Placentarschranke überwindet und in der Regel in gleicher Höhe in einem Drittel der Fälle sogar mit einem erhöhten Titer im kindlichen Blut zu finden ist (Scharlach, Toxoplasmose, Tetanus).

Ferner gibt es Antikörper, die die Placenta nur sehr schwer oder garnicht passieren können. Dazu gehört eine Gruppe von Agglutininen, die gegen enterale Erreger gerichtet sind (Coli-Agglutinine, Dysenterie-Agglutinine). Der unterschiedliche Übergang von kompletten und inkompletten Antikörpern, wie er bei Lues und Erythroblastose beobachtet wurde, scheint jedoch nicht als Beispiel für die Antikörperübertragung stehen zu können. Die inkompletten Antikörper sollen nämlich an ein kleines Beta-Globulin gebunden sein und daher die Placenta immer passieren können.

BRAMBELL (15) konnte feststellen, daß die arteigenen Antikörper unabhängig von der Molekulargröße die Placenta besser passieren als die artfremden. HARTLEY (62) berichtete von zwei Müttern, denen er vor der Geburt Diphtherieantitoxine vom Pferd injizierte, die er jedoch nicht bei den Neugeborenen nachweisen konnte. PAGE (122) zeigte in Versuchen, daß L-Histidin eine für den wachsenden Organismus lebensnotwendige Aminosäure nach intravenöser Tropfinfusion sofort in den foetalen Kreislauf übergeht, während das unnatürliche Isomer, das D-Histidin, erst nach Stunden im foetalen Blut erscheint. Auch diese Beobachtung spricht gegen die Filtrationstheorie und läßt eine aktive Selektionsleistung der Placenta annehmen.

Träger der Antikörper im menschlichen Serum ist vor allem die Gammaglobulinfraktion (daneben die Beta 2 A- und die Beta 2 M-Fraktion). Nach elektrophoretischen Untersuchungen (u. a. von EVERBECK und LEVENS (37, 38) liegt der Gammaglobulinspiegel des Neugeborenen deutlich über dem der Mutter, deren Serumeiweißbild sich auch sonst nicht wenig von dem

Serumeiweißbild des Kindes unterscheidet. Selbst große Verschiebungen im mütterlichen Eiweißbild, wie sie etwa bei Schwangerschaftstoxikosen vorkommen, bleiben ohne Einfluß auf die foetale Serumeiweißzusammensetzung.

STREAN (159) und Mitarbeiter stellten nach Untersuchungen über den Titer der neutralisierenden Poliomyelitisantikörper fest:

"The level of maternal circulating antibodies does not influence the rate of placental transfer. Also there is no significant quantitative relation between the level of fetal transferred antibodies and the amount of maternal circulating antibodies."

Wie der Vorgang des Übertritts von Antikörpern von der Mutter auf das Kind vorzustellen ist, ist in Einzelheiten noch ungeklärt. Es bestehen Theorien, u. a. von VALQUIST (169, 170), STÜCK (160) und Mitarbeitern, CALMAN und MURRAY (19), RIMINGTON und BICKFORD (142), OSBORN (121) und Mitarbeitern, sowie MALMNÄS (101). CALMAN und MURRAY (19) stellten die Hypothese auf, daß es in der Placenta zu einer Spaltung der Antikörper komme: in spezifische determinante Eiweißgruppen und ein Begleitprotein. GRABAR (55) bezweifelt diese Theorie sehr, indem er darauf hinweist, daß mit den bis jetzt bekannten chemischen, physikalischen und antigenen Eigenschaften aller Antikörper es nicht möglich ist, sie von analogen Globulinen bei normalen Individuen zu unterscheiden. Darauf weisen auch die von JANEWAY (75) zusammengestellten Beobachtungen amerikanischer Autoren hin, die über Fälle von Hypergammaglobulinaemie mit gleichzeitiger Resistenzlosigkeit gegenüber Infekten gegenüber der Lunge und der Haut berichten. Andererseits löst jede aktive Immunisierung bei gesunden Individuen eine Vermehrung der Gammaglobulinfraction aus und eine Agammaglobulinaemie bedeutet eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus. Interessant ist in diesem Zusammenhang der Bericht von GOOD und ZAK (54) von dem Verlauf einer Schwangerschaft bei einer dreißigjährigen, an Agammaglobulinaemie leidenden

Frau, bei der in den letzten Schwangerschaftsmonaten nach Antigenzufuhr das Auftreten von Gammaglobulin und Antikörpern festgestellt wurde. Da lediglich gegen Ende der Schwangerschaft Gammaglobuline und Antikörper im mütterlichen Blut auftraten, die nach der Entbindung verschwanden, und nur in der Placenta Gammaglobuline und Plasmazellen waren, muß die Synthese dieser Stoffe in der Placenta stattgefunden haben. Das Kind war zunächst weder im Besitz von Globulinen noch von Antikörpern und reagierte erst nach ungefähr 60 Tagen auf die Antigengaben. Der Beginn der Antikörperbildung stand im Zusammenhang mit dem Auftreten von Plasmazellen im Knochenmark und in den regionären Lymphknoten (s. BRIDGES (16) und Mitarbeiter, BROWN (17) und Mitarbeiter, VOGT (173)).

Warum die placentar synthetisierten Immunstoffe nicht oder nur in nicht nachweisbaren Mengen auf das Kind übergegangen sind, bleibt zunächst unverständlich. KIENITZ und KÜMMEL (81) vermuten, daß hierfür vielleicht eine Mindestkonzentration von Antikörpern nötig ist, die in Fällen mit Agammaglobulinaemie nicht erreicht wird. Damit besteht trotz der zunächst widersprechenden Beobachtung von STREAN (159) und Mitarbeitern doch eine deutliche Wechselbeziehung zwischen Mutter und Kind. Lediglich durch die diskutierte Funktion der Placenta wird eine Unabhängigkeit des kindlichen vom mütterlichen Organismus vorgetäuscht. Somit ist die Frage der diaplacentaren Übertragung, wie GRABAR (55), KIENITZ und KÜMMEL (81) ausführen, so zu formulieren, daß neben den im mütterlichen Serum vorhandenen Antikörpern zusätzlich auch die in der Placenta gebildeten Immunstoffe in den foetalen Kreislauf übertreten, womit der oftmals höhere Antikörpertiter der Neugeborenen erklärt wäre.

Über den Antikörperübertritt selbst bestehen jedoch noch viele Unklarheiten. Man weiß nicht genau, warum z. B. bivalente Rh-Antikörper, Iso-Agglutinine und Typhus-O-Agglutinine die Placentarschranke nicht überwinden. Ebenso gibt es noch keine Erklärung für die Beobachtung, daß monovalente

Rh-Antikörper bei Mutter und Kind immer in gleicher Titerhöhe gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich jedoch über die placentare Übertragung der passiv erworbenen Antikörper des Föten folgendes sagen:

1. Die Placenta ist das wichtigste Organ der Antikörperübertragung.
2. Sie scheint biochemische Mechanismen zu besitzen, die ihr eine Selektionsfunktion ermöglichen, worauf auch die zu Beginn der Antikörperübertragung stattfindenden Umbauprozesse der Placenta mit einem merklichen Anwachsen der Enzyme (so z. B. der Phosphatasen) hinweisen.
3. Sie ist in der Lage, selbst Antikörper zu bilden, womit auch die erhöhten Titer bei Neugeborenen zu erklären wären.

Das Verhalten der Abwehrmechanismen nach der Geburt

Mit der Geburt beginnt der Abbau der mütterlich erworbenen Antikörper, und in der 6. bis 8. Lebenswoche ist die Gammaglobulinkonzentration am niedrigsten (SCHMIDT (149), HITZIG (68), TREVORROW (166), ZAPP (178)). Sie beträgt in dieser Zeit etwa 0,3 bis 0,6 g %, im Mittel rund 0,4 g % (vergl. Abb. 1). Die Gammaglobuline werden von der Geburt an mit einer Halbwertszeit von rund 20 Tagen (WIESENER (176)) abgebaut und sind bis zum Ende des 2. Lebensmonats auf 1/4 bis 1/8 ihrer Ausgangskonzentration gefallen. Da - wie SCHMIDT (149) angibt - vom Ende des 3. Monats an die Serumgammaglobulinfraction allmählich wieder ansteigt, muß von dieser Zeit an der postnatale Gammaglobulinaufbau größer sein als der Abbau der praenatal erworbenen Gammaglobuline.

Über den Zeitpunkt des Beginns der körpereigenen Globulinbildung beim Säugling findet man verschiedene Angaben.

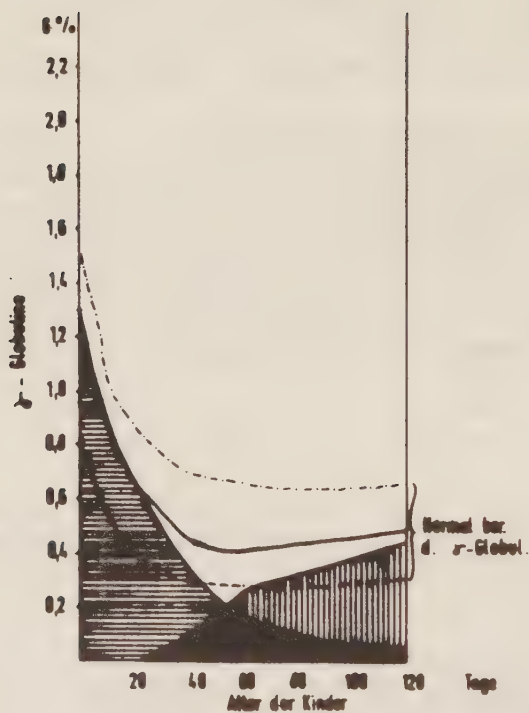


Abb. 1

Die Serum-Gamma-Globulinkonzentration während der ersten vier Lebensmonate (Grundschema nach HITZIG (68) abgewandelt nach SCHMIDT (149))

GOOD und ZAK (54) stellten, wie bereits erwähnt, beim Kind einer an Agammaglobulinaemie erkrankten Mutter fest, daß trotz intensiver Antigenstimulation mit TAB-Impfstoff erst am 67. Lebenstag Antikörper in nachweisbaren Mengen auftraten. Auch ROCUZZO und PANE (143) mit Typhusimpfstoff und MARTIN DU PAN und SCHEIDEGGER (102) mit gemischtem Cutter-Impfstoff stellten erst vom 3. Lebensmonat an einen Anstieg der Gammaglobuline fest. SCHMIDT (149) konnte dagegen an Hand von 151 Serumuntersuchungen von 113 Säuglingen im ersten Trimenon, die wegen infektiös bzw. nicht infektiös bedingter Krankheiten stationär behandelt wurden, zeigen, daß der kranke Säugling bereits mit 6 Wochen in der Lage ist, im Bedarfsfalle mehr Gammaglobulin zu bilden. SCHMIDT (149) schließt daraus, daß der die Gammaglobulinbildung fördernde Reiz einer infektiösen Erkrankung größer zu sein scheint als der Stimulationsversuch mit Impfstoffen in diesem Alter.

NOCKER und BEMM (119) stellten bei ihren Untersuchungen fest, daß der gesamte Eiweißgehalt im Serum im 1. Lebensmonat absinkt, dann nach Abschluß des 1. Lebensjahres die normalen, d. h. die höchsten Werte erreicht, um mit zunehmendem Alter wieder kontinuierlich abzusinken. Außer diesen quantitativen Änderungen konnte auch eine deutlich statistisch zu sichernde Verschiebung der Eiweiße in Richtung auf die grobdisperse Phase als Ausdruck der qualitativen Veränderungen nachgewiesen werden. Die Albumine nehmen mit zunehmendem Alter ab, während die Globuline entsprechend ansteigen, so daß der Albumin-Globulinquotient im Alter von über 70 Jahren auf einen Wert von 1,07 absinkt (mit 20 Jahren beträgt er 1,803). Bei der Aufschlüsselung stellten NÖCKER und BEMM (119) jedoch (vergl. Abb. 2) bis zum 60. Lebensjahr einen zunehmenden Anstieg der Gammaglobulinfraktion ebenso wie der Alpha II- und Beta-Globulinfraktion fest. Die Werte sind aber weniger signifikant. Während die Beta-Globuline von 12 auf 17 % ansteigen und die Alpha II-Globuline von 7,2 auf 10,9 %, verschiebt sich der prozentuale Anteil der Gammaglobuline von 13,6 auf 14,8 %. Erst nach dem 70. Lebensjahr steigt der

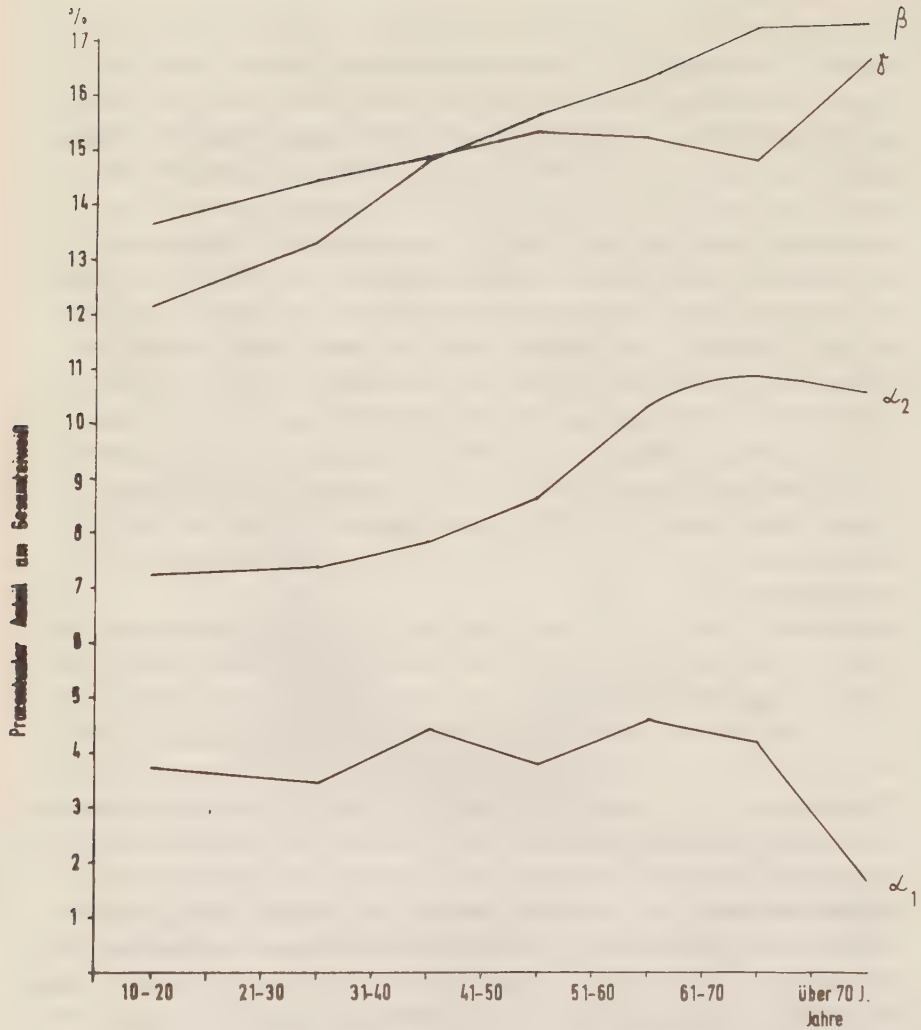


Abb. 2

Graphische Darstellung der Altersveränderungen der Serumglobuline nach Werten von NÖCKER und BEHM (119)

Gammaglobulinspiegel nochmals an. Die Autoren weisen aber auch darauf hin, daß nicht in jedem Fall der Anstieg der Gammaglobuline mit einer Vermehrung der Antikörper gleichzusetzen ist, da ja die Gammaglobulinfraktion nicht homogen ist und nach KNÜCHEL (85) nur zwei der drei Unterfraktionen Beziehung zu den immunologischen Vorgängen haben, während die dritte sich vor allem bei Lebererkrankungen vermehrt findet.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der Serumeiweißkörper, die ÜBEL (167) an Wistaratten durchgeführt hat. Sie weisen auf eine Parallele zu den Veränderungen des Menschen. So konnte er neben der Abnahme der Albuminfraktion eine Steigerung der Globulinfraktion feststellen, insbesondere von Alpha I-, Beta- und Gamma-Globulinen.

Die Steigerung der Gammaglobuline scheint aber, wie oben bereits angedeutet, nicht identisch zu sein mit einer Steigerung des Antikörpergehaltes. OBERHOFFER, PROKOP und SCHUBERT (120) stellten bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Lebensalter und Immunisierungseffekt nach der Immunisierung mit Morgan-Witebski-Blutgruppensubstanz bei den 60-Jährigen eine geringere Immunantikörperbildung fest als bei den 31- bis 40-Jährigen. Bekannt ist auch die Tatsache, daß alte Pferde bei der Immunisierung mit reinem Diphtherie-Antigen weniger Antikörper bilden, ein Phänomen, das SCHIFF und MENDLOWICZ (148) als sogenannte "serologische Involution" bezeichneten.

Bevor ich jedoch jetzt näher auf die spezifischen Antikörpertiter und ihre Altersabhängigkeit eingehe, möchte ich kurz noch das Verhalten der unspezifischen Abwehrmechanismen erwähnen. Wie KOCH, SCHULTZE und SCHWICK (86) angaben, ist das Properdin sowohl im Nabelvenenserum als auch im Neugeborenenserum bis zum vierten Lebensmonat deutlich vermindert (unter 2,5) und erreicht erst im zweiten Lebenshalbjahr den Gehalt des Erwachsenensерums. Von den Komple-

mentfaktoren ist der Faktor C 1 im Nabelvenenserum eindeutig vermindert. Im Gegensatz dazu entspricht die Aktivität im Serum des Neugeborenen praktisch der des Erwachsenen. KOCH (86) und Mitarbeiter deuten diese Verminderung von C 1 im Nabelvenenserum als Folge der Inaktivierung durch Plasmin (PILLEMER (129) und Mitarbeiter). Sie stützen sich dabei auf Beobachtung von GIULLA (52) und BELLER (6) über die wahrscheinlich durch Gewebsthrombokinase verursachte gesteigerte Fibrinolyse im Nabelvenenserum. C 2 zeigt im Nabelvenenserum wie auch in den ersten vier Monaten eine Verminderung gegenüber der Norm des Erwachsenen. Bei C 3 und C 4 weisen in den ersten vier Monaten in etwa der Hälfte der untersuchten Seren eine Verminderung auf, um dann der Erwachsenennorm zu entsprechen. Als Erklärung für diese Verminderung sowohl des Komplements wie des Properdins werden folgende Ursachen genannt:

1. Die Vermehrung der Haemolyse durch die Stress-Situation (Properdinverminderung bei Stress, FRANK (43) und Mitarbeiter und ISLIKER (74), Hinweis auf den hämorrhagischen Schock),
2. die Unreife der Leber,
3. die Unreife des neurovegetativen Systems, das, wie PERLICK (125) experimentell nachweisen konnte, den Komplement- und Properdingehalt beeinflusst.

Von weiteren Veränderungen im Laufe des Lebens, die als altersbedingt gedeutet werden können, wird nicht berichtet. ISLIKER (74) (vergl. auch KRADOLFER und WYLER (89)) weist jedoch darauf hin, daß der Properdinspiegel auch durch exogene Ursachen beeinflusst werden kann. So wurde bei der Maus nach einer negativen Phase nach Zufuhr von bakteriellen Lipopolysacchariden eine Erhöhung des Properdinspiegels um das zwei- bis dreifache über den Ausgangswert festgestellt.

Auch bei der zellulären Abwehr, deren Funktionszustand, d.h. ihre Fähigkeit zur Phagocytose, der Leukozytenbeweglichkeit

bzw. -bewegung entspricht, ließen sich Unterschiede zwischen der Leukozytenbeweglichkeit der mütterlichen und der kindlichen Leukozyten feststellen. POLAK und POLAKOVA (131) (vergl. Abb. 3) stellten bei Untersuchungen an Kindern während der ersten zwei Lebensjahre fest, daß nach einem vorübergehenden Anstieg in den ersten 14 Tagen ein schroffer Abfall der amöboiden Aktivität folgt. Danach erhöht sich die Leukozytenbeweglichkeit wieder, ohne aber vor Beendigung des zweiten Lebensjahres die Werte von Erwachsenen zu erreichen. BALLOWITZ sah einen entsprechenden Kurvenverlauf wie in Abb. 3 nur bei der Phagozytosefähigkeit (179).

Da ein signifikanter Anstieg der Beweglichkeit der kindlichen Leukozyten bei der Zufuhr von Erwachsenenserum festgestellt wurde, forderten die Autoren POLAK und POLAKOVA (131) die Existenz eines spezifischen Stoffes, der beim Kind fehlt. Sie fanden einen solchen Stoff, den sie als Leukokinin bezeichneten, und der sich durch physiko-chemische Eigenschaften von dem "phagocytosis promoting factor" von SURGENOR (161) ebenso wie vom Komplement unterscheidet. EDWARDS, GRIFFITH und SWIFT (36), die ebenfalls Untersuchungen über die Leukozytenbeweglichkeit bei Müttern, Kindern und im Nabelvenenblut durchgeführt haben, stellten fest, daß beim Kinde die Phagozytoseaktivität von einem "heat stable factor" gesteuert wird, während sie beim Erwachsenen von einem "heat labile factor" abhängig ist.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch die Untersuchungen von GERISCH (49) und Mitarbeitern über die Phagozytose von Bakterien nicht unerwähnt lassen. Sie weisen klar auf den Zusammenhang zwischen den spezifischen und den unspezifischen Abwehrmechanismen im Körper hin. GERISCH (49) und Mitarbeiter stellten fest, daß Bakterien vom RES schneller phagozytiert werden, wenn sie opsoniert, d. h. mit Antikörpern beladen sind. Sie stellten weiterhin fest, daß Rauformen, deren Zelloberfläche mit inkompletten Polysacchariden ausgestattet ist, schnell und in einer Suspensionskultur vollständig phagozytiert werden, während die S-Formen sich nur durch Vorbehandlung mit spezifischen Antiseren vollständig aus der

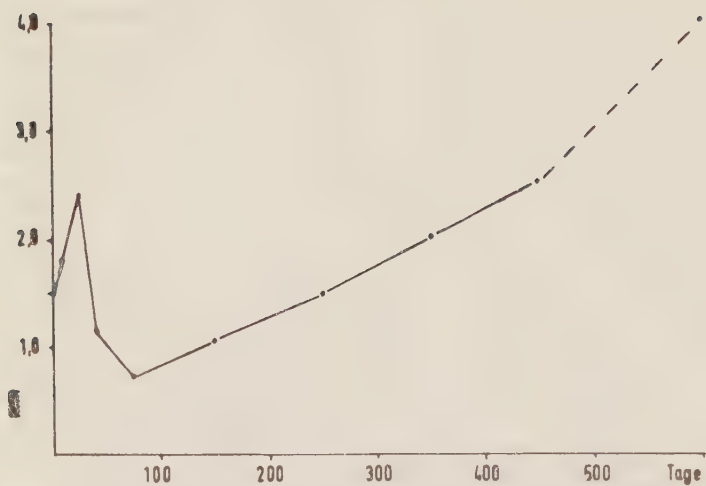


Abb. 3

Kurve der Leukozytenbeweglichkeit in den ersten beiden Lebensjahren nach POLAK und POLAKOVA (131)

Kultur entfernen lassen.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß der antiinfektiöse Schutz des Kindes am Ende des ersten Trimenons sowohl spezifisch (durch die Antikörper) als auch unspezifisch (durch Komplement und zelluläre Abwehr) seinen Tiefpunkt erreicht.

Das Verhalten von Antikörpertitern bestimmter Krankheiten im Verlauf des Lebens

Streptokokken-Infektionen

Bei der Betrachtung der Kurve der Altersverteilung des Streptokokken-Antitoxintiters von SEIFERT (151) (nach Untersuchung von 38214 Serumproben) fällt auf, daß bereits in der Altersgruppe von 0 - 5 Jahren ein Titer von 563 Einheiten nachweisbar war und in der folgenden Altersgruppe der 6 - 10-Jährigen der Antistreptolysintiter sein Maximum erreicht um dann kontinuierlich bis zum 70. Lebensjahr wieder abzufallen (vergl. Abb. 4). Von der Gruppe der 71 - bis 80-Jährigen ist dieser Abfall noch steiler und erreicht in der Gruppe der 81- bis 90-Jährigen einen Wert von 175 Einheiten. Die Untersuchungen von BONILLO-SOTO (10) über den Antistreptolysin-O-Titer (vergl. Abb. 5) bei Neugeborenen und deren Müttern zeigen bereits bei den 12 Monate alten Kindern einen signifikanten Anstieg des AST mit $1/5$ der Erwachsenennorm. Diese Angaben weisen ebenfalls auf den raschen Anstieg des AST im frühen Kindesalter hin.

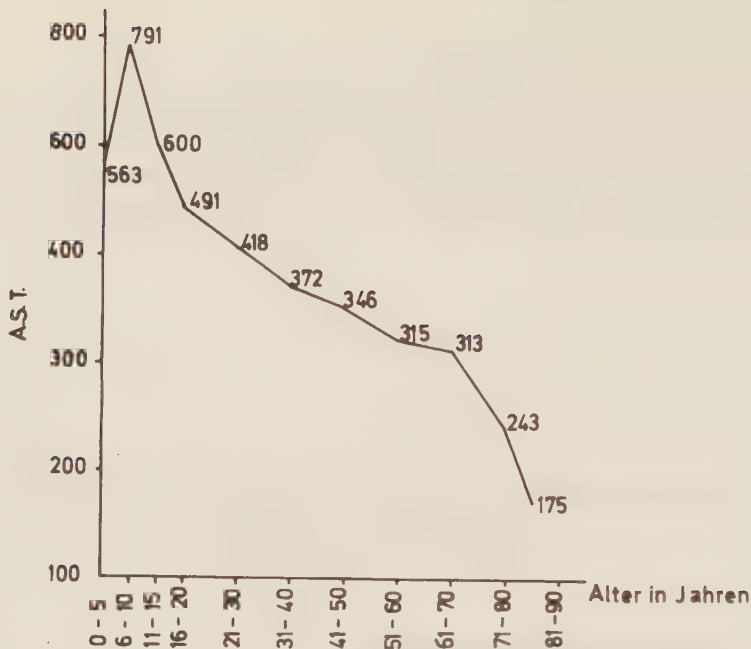


Abb. 4
Das Verhalten des Antistreptolysintiters in Beziehung zum Lebensalter nach SEIFERT (151)

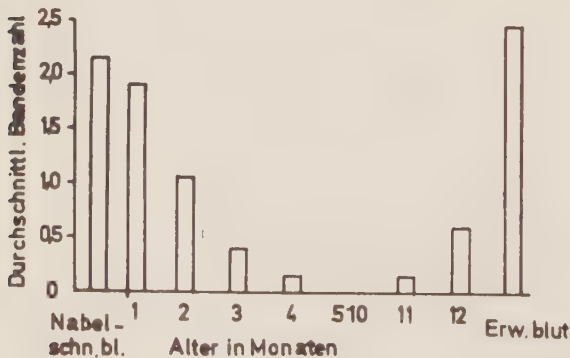


Abb. 5
Das Verhalten des Antistreptolysintiters in den ersten Lebensmonaten im Vergleich zum Erwachsenenblut, aufgezeigt in der Zahl der Banden (Gel-Diffusion) nach BONILLA-SATO und POMALES-LEBRON (10)

Staphylokokken-Infektionen

Das Staphylokokken-Alpha-Antitoxin wird mit einer Reihe anderer Antikörper diaplasentar übertragen, wobei 55 - 60 % der Neugeborenen einen höheren Titer aufweisen als die Mütter (BRZEZINSKI (18), MURRAY (111) et al., KIENITZ und KÜMMEL (81), DOBIAS (33) et al.).

Die Kurve über den Verlauf des Staphylokokken-Alpha-Antitoxintiters (s. Abb. 6) innerhalb des Lebens nach DOBIAS (33) et al. zeigt auch für die Neugeborenen einen hohen Ausgangswert mit 1,12 AE/ml. Im Verlauf des ersten Trimenons sinkt der Titer des Säuglings kontinuierlich ab und erreicht im dritten Monat seinen tiefsten Stand. Bereits im fünften Monat ist aber eine deutliche Erhöhung festzustellen und am Ende des ersten Lebensjahres ist ein Titer von 0,68 AE/ml nachweisbar, der jedoch nur geringfügig bis zum vierten Lebensjahr ansteigt. Im Schulkindalter erfolgt eine bemerkenswerte Titererhöhung (LAURELL und WALLMARK (92)), so daß in der Gruppe der 5- bis 14-Jährigen der Maximalwert mit 1,15 AE/ml erreicht wird. Dieser Wert verringert sich mit zunehmendem Alter bis auf 1,0 AE/ml (KIENITZ und WALTER (83) DOLMAN (35), 1935, VALENTINE und BUTLER (168), 1939, DOBIAS (33) et al., 1958,) (vergl. Abb. 7).

Typhus abdominalis

Als Beispiel für die Anwesenheit von Typhusantikörpern steht hier die Untersuchung von PIRE (130) in der Provinz Bari von 1956/57 bei 1256 gesunden Personen mit negativer Anamnese (s. Abb. 8 und 9). Dabei ist der Prozentsatz von Antikörperträgern im 0. - 5. Lebensjahr gering. Er steigt zwar langsam bis zum 10. Lebensjahr, um dann im Alter von 11 - 15 Jahren von 2,8 auf 15 % anzusteigen. Es folgt darauf ein ganz geringer Anstieg, um im Zeitraum zwischen dem 21. und dem 40. Lebensjahr den Gipfel mit 23,3 % zu erreichen. Nach dem 40. Lebensjahr sinkt der Titer.

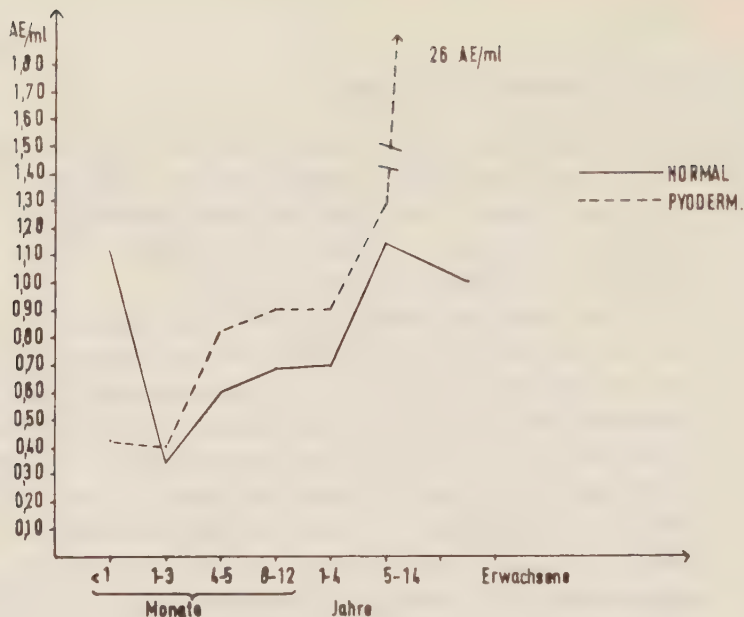


Abb. 6

Der Staphylokokken-Alpha-Antitoxintiter bei normalen und pyodermiekranken Kindern nach DOBIAS (33) et al.

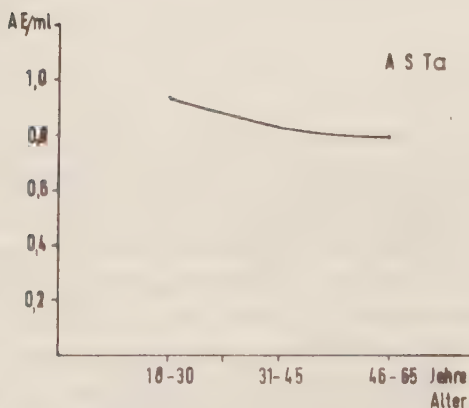


Abb. 7

Der Staphylokokken-Alpha-Antitoxintiter bei gesunden Jugendlichen und Erwachsenen in Nordwestdeutschland, gezeichnet nach Werten des arithmetischen Mittels nach Untersuchungen von KIENITZ und WALTER (83)

1:320
1:160
1:80
1:40
1:20
1:10

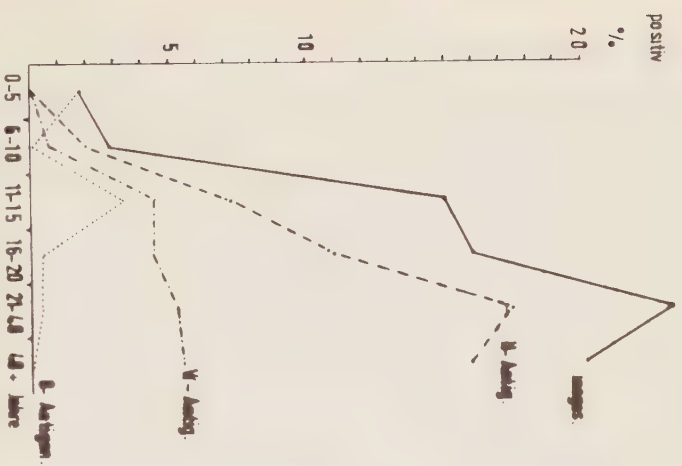


Abb. 8 Prozentsatz des Antikörpergehaltes gegen S. typhi in Abhängigkeit vom Alter in der Bevölkerung der Provinz Bari (nach einer Tabelle von FIRE (130))

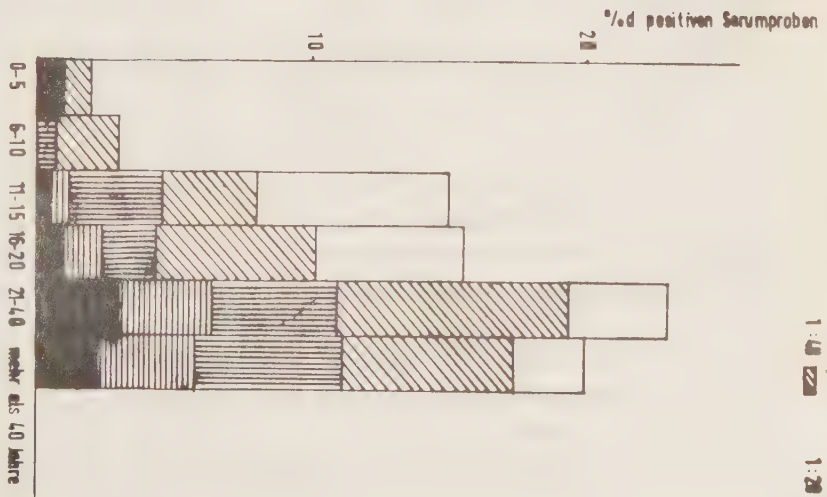


Abb. 9 Verteilung der Antikörpertiter gegen S. typhi in verschiedenen Altersgruppen (nach einer Tabelle von FIRE (130))

E.coli-Infektionen

Die Untersuchung von KUNIN (91) über die altersmäßige Verteilung gegen 11 verschiedene E.coli-Antigene im menschlichen Stuhl zeigt, daß die allgemeine Konfiguration der Antikörperkurven sehr ähnlich ist.

Die mittleren Antikörpertiter gegen die 11 E.coli-Typen sind sehr niedrig im Alter von 0 - 3 Monaten und fallen weiter bis zum Alter von 6 Monaten ab. Fast 90 % der Säuglinge im sechsten Lebensmonat und darunter besitzen keine Antikörper gegen E.coli. Jedoch waren bereits im Alter von 7 - 12 Monaten bei 50 % der untersuchten Seren Antikörper nachzuweisen. Vom zweiten Lebensjahr an sind bei fast 100 % der untersuchten Kinder Antikörper gegen alle elf Antigene nachweisbar.

Keuchhusten (B.pertussis, parapertussis und bronchiseptica)

Bemerkenswert ist hier gleich zu Beginn (vergl. Abb. 10), daß der Gehalt an Antikörpern sich nicht verringert, sondern gegen alle drei Typen bereits im dritten Monat angestiegen ist. Im zweiten Lebensjahr erreicht der Prozentsatz der positiv Reagierenden seinen Maximalwert mit 17 % bei B.pertussis, 9 % bei B.parapertussis und 3 % bei B.bronchiseptica. Weitere Gipfel der positiven Antikörperreaktion finden sich für B.pertussis und B.bronchiseptica im sechsten Lebensjahr und für B.parapertussis im siebten bis achten Lebensjahr. Die Werte erreichten den Maximalwert jedoch nicht. Der Prozentsatz der Antikörperträger gegen B.bronchiseptica erreicht schon in der Altersgruppe der Sieben- bis Achtjährigen seinen tiefsten Punkt mit 0 %, während sich der Prozentsatz der Antikörperträger gegen B.pertussis und B.parapertussis in der Gruppe der Elf- bis Zwölfjährigen nur bis auf 7 bzw. 4 % vermindert. In der Altersgruppe der Dreizehn- bis Vierzehnjährigen erfolgt dann nochmals ein Anstieg der Anti-

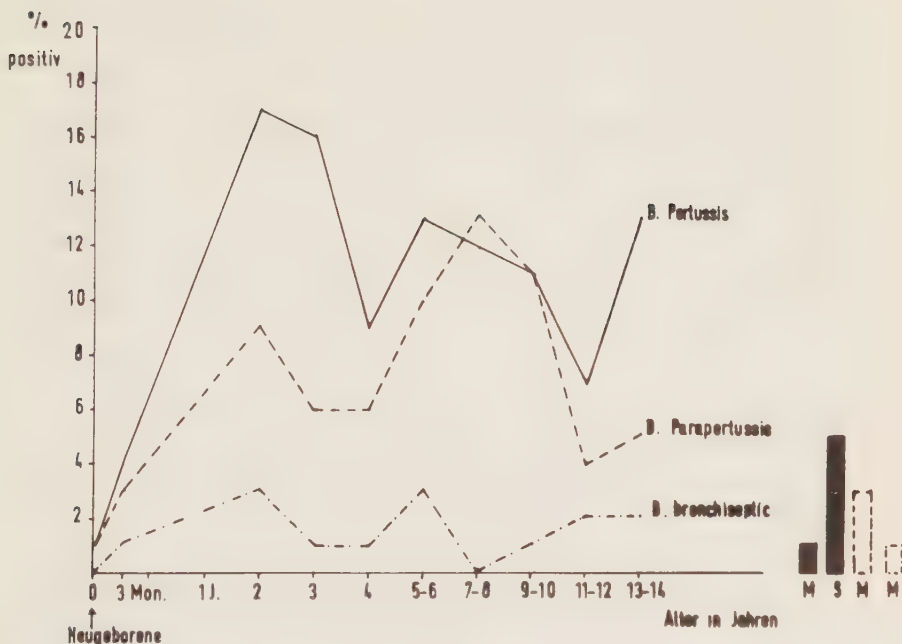


Abb. 10

Die Häufigkeit von Antikörpern gegen B.pertussis, B.parapertussis und B.bronchiseptica im Kleinkind- und Kindesalter ermittelt mit Hilfe des Mikrolatex-Testes (von HERING und DITTBERNER (66))

untun rechts: Werte der Mütter von Neugeborenen und der Schwestern auf der Pertussis-Station

körperträger gegen B.pertussis und B.parapertussis, während bei den B.bronchiseptica-Antikörpern bereits vom neunten Lebensjahr an wieder ein Anstieg zu verzeichnen ist. Der Titerabfall bzw. der geringe Titer der Bronchiseptica-Antikörper beruht wohl darauf, daß die Antikörper nicht sehr lange persistieren. So konnten BENNHOLDT-THOMSEN (7) und Mitarbeiter bereits drei bis fünf Monate nach überstandener Erkrankung keinen positiven Antikörpernachweis mehr erbringen.

Die eben beschriebenen Angaben resultieren aus einer Untersuchung von 1100 Kindern aus Kindergärten, Kinderrippen und Kliniken rings um Berlin. Davon hatten 944 der Untersuchten keine Pertussisanamnese. Von den serologisch Positiven waren bei den 170 Pertussisreagenten 56 Geimpfte, bei den Parapertussisreagenten 37 Geimpfte und bei den 16 Bronchisepticareagenten 4 Geimpfte. Es existiert also ein hoher Prozentsatz von Kindern mit positiver Reaktion ohne Pertussis- oder Impfanamnese. MILLER, SAITO und SILVERBERG (107) stellten bei 40 % der untersuchten Kinder ohne Anamnese oder Schutzimpfung Agglutinine gegen B.parapertussis fest. Ähnliche Werte fanden SIMON (153) und Mitarbeiter bei Kindern im Kieler Raum. Interessant sind auch die Werte der Mütter der Neugeborenen, die denen von normalen Erwachsenen entsprechen, und die erhöhten Werte der Schwestern der Pertussis-Stationen.

Diphtherie

Das Neugeborene (vergl. Abb. 11) zeigt bei der Geburt einen hohen Antikörpertiter (CRAIG (28), KÖTTGEN und FORTONG (88)), der dem der Erwachsenen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr entspricht und genau den mütterlichen Antitoxinstatus widerspiegelt. Der dann folgende Abfall des Antitoxintiters erreicht nach FORTONG und KÖTTGEN (88), die den Antitoxinstatus

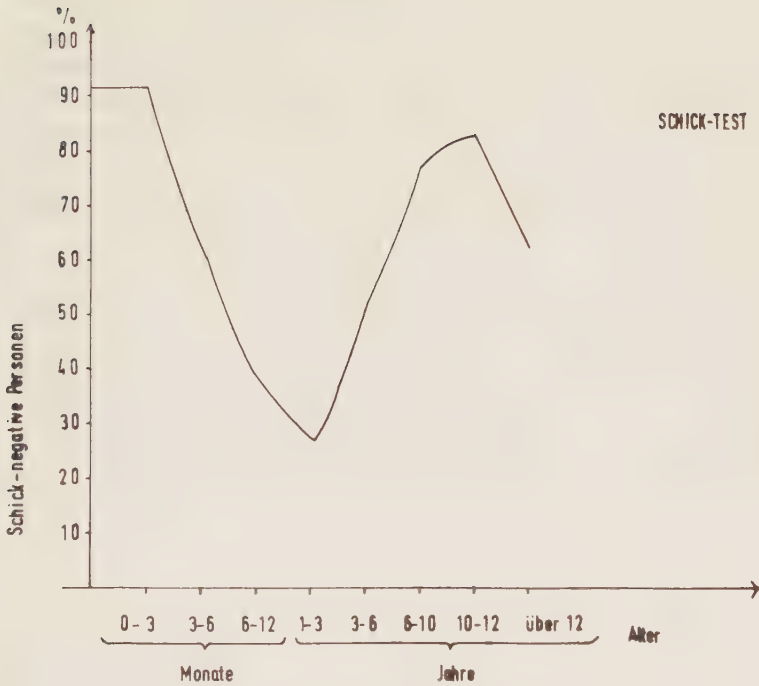


Abb. 11

Prozentuale Verteilung Schick-negativer Personen
in verschiedenen Altersgruppen
(gezeichnet nach einer Tabelle von KÖTTGEN und
FORTONG (88))

mit dem Schick-Test untersucht haben, am Ende des ersten Lebensjahres sein Minimum (vergl. auch Abb. 12 New York City 1923). CRAIG (28) stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß der Antitoxintiter im vierten Monat sein Minimum erreicht, um dann bereits gegen Ende des ersten Jahres fast den Ausgangswert zu erreichen (vergl. Abb. 13). Übereinstimmend wurde jedoch der Gipfel im Beginn des Schulkindalters, also zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr, nachgewiesen, um dann bis zum zwanzigsten Lebensjahr (vergl. die Beobachtungen in Brooklyn 1957/58, Abb. 13) abzufallen. Im 30. - 40. Lebensjahr wird ein weiterer Gipfel erreicht, der jedoch nicht mehr die Höhe des ersten erlangt. Um das 50. - 60. Lebensjahr zeigt sich ein Rückgang des Titters, der gegen das 70. Lebensjahr nochmals etwas ansteigt. Die entsprechende Antikörperkurve von 1923 aus New York City zeigt den höchsten Antikörperwert zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr.

Toxoplasmose

Nach den Untersuchungen von KELLER und VIVELL (80) besitzen 74 % der Neugeborenen Antikörper gegen das Toxoplasma Gondii und reagieren positiv auf den Sabin-Feldman-Test (s. Abb. 14). Der Antikörpergehalt fällt bis zum Ende des ersten Lebensjahres steil ab. Bereits im Alter von vier bis fünf Monaten zeigen nur noch 40 % und am Ende des ersten Lebensjahres nur 4 % der Kinder Antikörper. Danach steigt der Antikörpergehalt stetig an und in der Gruppe der 1 - 10-Jährigen besitzen 28 % der Untersuchten Antikörper, bei den 11 - 20-Jährigen bereits 45 %. Die Kurve erreicht ihren Maximalwert bei den 41 - 50-Jährigen. Jenseits des 50. Lebensjahres ist ein Abfall des Antikörpervorkommens festzustellen.

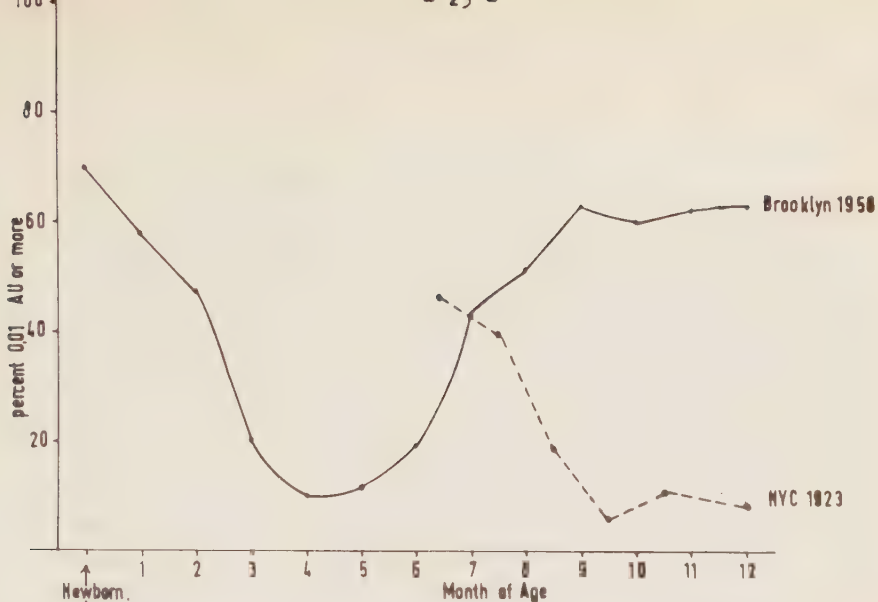


Abb. 12 Vergleich des Diphtherie-Antitoxin-Status bei Kindern in Brooklyn 1958 und New York City 1923 nach CRAIG (28)

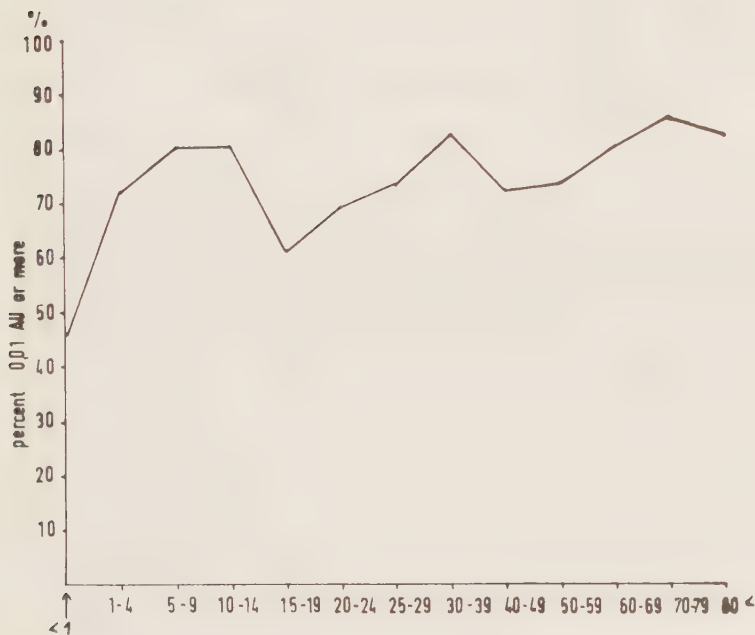


Abb. 13 Prozentuale Verteilung des Diphtherie-Antitoxintiters von 0,01 AE/ml oder darüber entsprechend dem Alter bei 1 395 Einw.v.Brooklyn (gez.n.Tab. v. CRAIG (28))

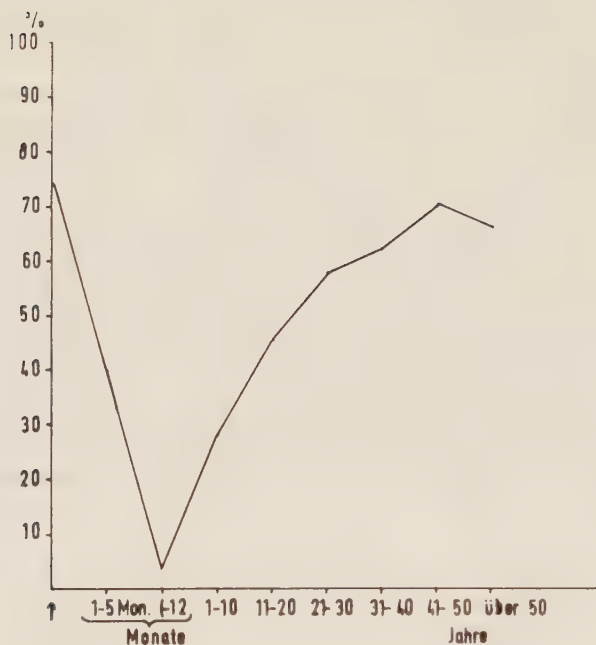


Abb. 14

Toxoplasmose-Antikörperverteilung nach dem Sabin-Feldmann-Test entsprechend dem Alter
(gezeichnet nach einer Tabelle von KELLER und VIVELL (80))

Murines Fleckfieber

Die Untersuchungen über die altersabhängige Verteilung von Antikörpern gegen R. mooseri, die JUNGEBLUT und BAUTISTA (76) in Mexiko mit Hilfe der weil-Felix-Reaktion durchgeführt haben, ergaben, daß bereits in der Altersgruppe der 6 - 10-Jährigen der Maximalwert mit 80 % positiver Serumreaktionen erreicht wird. Dieser Wert ist umso bemerkenswerter, als der Ausgangswert bei den 0 - 5-Jährigen noch 0 % beträgt. In den folgenden Altersgruppen fällt der Prozentsatz der Antikörperträger auf 50 % bei den 11 - 15-Jährigen, steigt in der folgenden Altersgruppe, also bis zum zwanzigsten Lebensjahr nochmals auf 55 % an, um schon in der Gruppe der 21 - 30-Jährigen auf 10 % zu sinken. Bis zum 50. Lebensjahr bleibt dieser Prozentsatz erhalten und erst jenseits des 50. Lebensjahres steigt die Kurve der positiven Weil-Felix-Reaktion erneut auf 20 % an. (s. Abb. 15).

Q-Fieber

Die Verteilung der Antikörper gegen C. burnetii bei Probanden aus der Provinz Piacenza (vergl. Abb. 16) zeigt eine Zunahme der Antikörperträger mit steigendem Lebensalter. Jedoch sind bereits im ersten Dezennium bei 10 % der Untersuchten Antikörper nachzuweisen. In der Gruppe der 11 - 20-Jährigen wird der erste Gipfel des Antikörpervorkommens mit 18,5 % erreicht. Danach fällt die Antikörperkurve auf 14,5% bei den 21 - 30-Jährigen und erreicht ihren Höchstwert in der Gruppe der 31 - 30-Jährigen mit 27,7 %. Jenseits des 40. Lebensjahres sinkt die Zahl der positiven Reagenten ab. Interessant ist es noch hinzuzufügen, daß bei der Landbevölkerung höhere Titer nachzuweisen waren als bei den Probanden aus der Stadt.

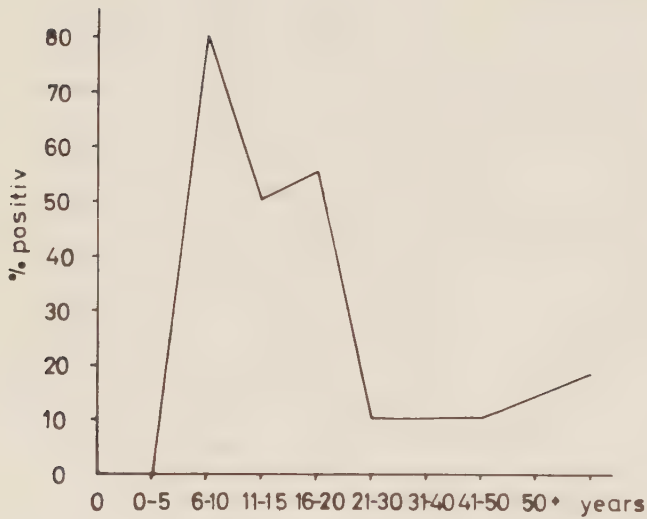


Abb. 15

Prozentuale Altersverteilung der positiven Weil-Felix-Reaktion in Seren der Einwohner von Gorospe (Mexiko)
(nach JUNGBLUT und BAUTISTA (76))

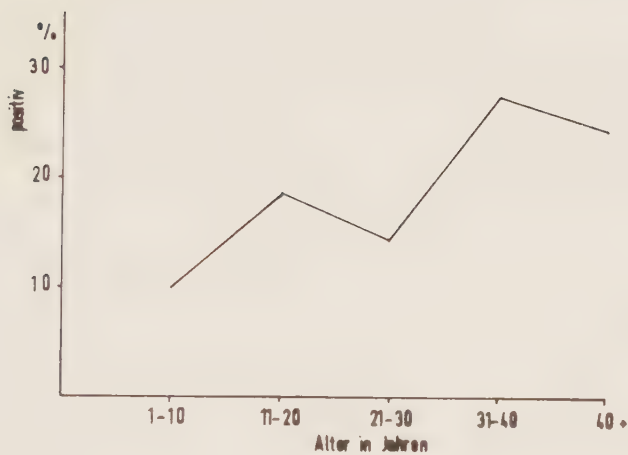


Abb. 16

Verteilung von komplementbindenden Normalantikörpern gegen *C. Burnetii* entsprechend dem Alter in der Bevölkerung der Provinz Piacenza

(gezeichnet nach einer Tabelle von BATTAGLIA und LANZARINI (3))

Poliomyelitis

Gegen alle drei Poliomyelitistypen besitzt das Neugeborene passiv erworbene Antikörper, die nach KELLER (79) aber bereits nach einem halben Jahr abgebaut sind (vergl. Abb. 18). Es folgt dann jedoch für alle drei Typen ein steiler Anstieg, der um das zweite Lebensjahr für Typ I 78 %, für Typ III 55 % und für Typ II nur 20 % beträgt. Während dann für die Altersgruppe vom 5. - 9. Lebensjahr die Titer für Typ I und Typ III wieder absinken, zeigt sich für Typ II ein Anstieg, der sich bis zum 19. Lebensjahr fortsetzt. Typ I steigt dann vom 10. Lebensjahr an, während die Typ III-Antikörper zu diesem Zeitpunkt den Gipfel erreichen und bis zum 19. Lebensjahr erneut abfallen.

GELFAND (48) et al. fanden bei der Untersuchung des Verhaltens der mütterlichen Poliomyelitisantikörper beim Kind, daß bereits mit drei Monaten 40 % der untersuchten Kinder sero-negativ gegen alle drei Typen waren. HUSSELS und HENNESSEN (71) stellten in der Zeit zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr beim prävakzinalen Antikörperstatus von 427 Kindern keine Antikörper fest. Nach den Ergebnissen von HORSTMANN (70) und Mitarbeitern über die neutralisierenden Poliomyelitisantikörper in der Bevölkerung von Guatemala (vergl. Abb. 17) zeigt sich, daß dort bereits vor Ablauf des ersten Lebensjahres ein Anstieg der Antikörper bei allen drei Typen zu verzeichnen ist, der sich bis in die Zeit des 3. bis 5. Lebensjahres fortsetzt. Vom 10. Lebensjahr an sinkt das Vorkommen der Antikörper für Typ I und im stärkeren Maße für Typ III, während der Gehalt für Typ II auf der gleichen Höhe bleibt, nämlich 100 %.

Der Gehalt von komplementbindenden Antikörpern in den untersuchten Seren zeigt keinen so gleichmäßigen Verlauf für alle drei Typen. Er kennzeichnet die akuten Phasen der Antikörperbildung. Ein Höhepunkt besteht zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr. Nach einem Abfall im 5. bis 9. Lebensjahr

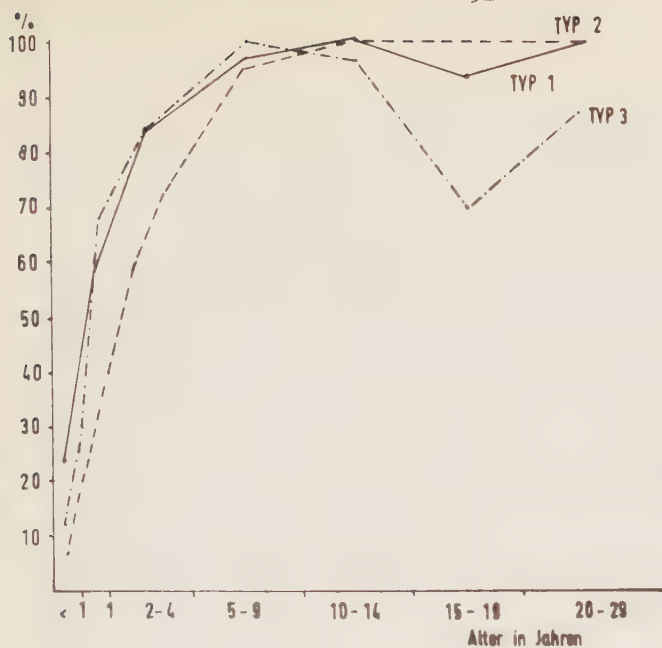


Abb. 17
Altersverteilung von
neutralisierenden
Antikörpern gegen
Poliomyelitis in
Guatemala von
HORSTMANN (70) et al.

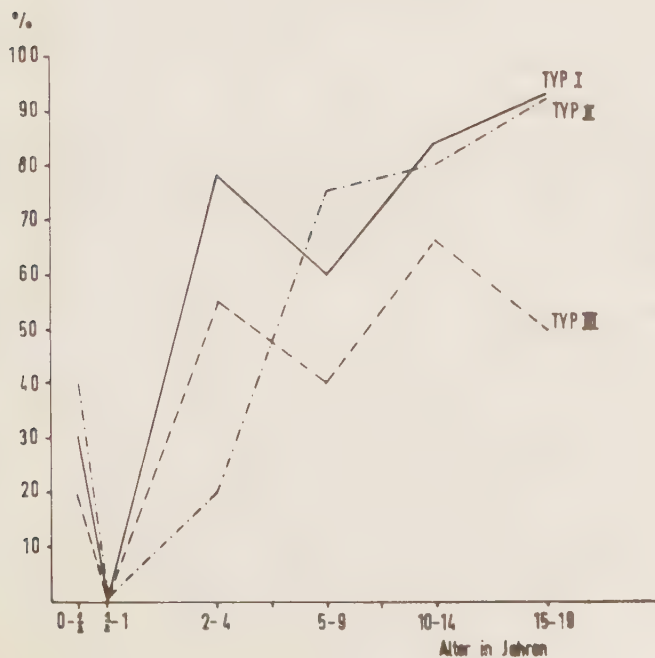


Abb. 18
Alterskurve der An-
tikörper gegenüber
den drei Poliomye-
litisvirstypen,
aufgestellt mit dem
Maus-Neutralisations-
test von KELLER (79)

steigt das Antikörpervorkommen im 10. bis 14. Lebensjahr wieder geringfügig an. Nach der Abnahme der positiven Reaktionen im 15. bis 19. Lebensjahr für Typ I, II und III zeigt Typ III nochmals einen Antikörperanstieg.

Interessant ist auch, daß bei den Untersuchungen der Polio-myelitisantikörper bei Eskimos in Alaska ein Absinken der Antikörper gegen alle drei Typen im 4. bis 9. Lebensjahr festgestellt wurde. Für Typ II erfolgt zwischen dem 10. bis 19. Lebensjahr ein Anstieg der Antikörper auf 90 %, während die Typ I-Antikörper erst zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr wieder auf 42 % ansteigen und schließlich mit 50 % im 40. Lebensjahr ein Plateau erreichen. Der Antikörpergehalt gegen Typ III steigt sogar erst zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr wieder an: Der Anstieg beträgt im 40. bis 49. Lebensjahr bereits 88 %.

Vergleiche, die von MELNICK (105) und Mitarbeitern aufgestellt wurden (s. Abb. 19), zwischen dem Antikörpergehalt bei Probanden in Charleston und Kairo zeigten, daß in Kairo bereits bei den 3- bis 4-Jährigen der Antikörpergehalt 90 % beträgt. Bei den 10-Jährigen erreicht er 95 % und sistiert auf diesem Stand. In Charleston ist der Endgehalt an Antikörpern geringer und der Anstieg protrahierter. Er erfolgt bis zum ersten Lebensjahr steil, zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr folgt eine flachere Steigung und zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr steigt der Antikörpergehalt steil an, wobei jedoch nur 50 % erreicht werden, während in Kairo zur gleichen Zeit der Antikörpergehalt 80 % beträgt. Im 10. bis 14. Lebensjahr wird bei den Kindern in Kairo das Maximum des Antikörpervorkommens erreicht. In Charleston haben jedoch nur 58 % der untersuchten Kinder Antikörper zu dieser Zeit. Erst jenseits des 30. Lebensjahres entspricht der Antikörpergehalt der Probanden von Charleston mit 90 % dem der an Versuchspersonen in Kairo festgestellt wurde.

In Lima wurde in der Zeit des 3. bis 4. Lebensjahres bei den Kindern aus höheren sozialen Klassen ein Minimum von Antikörpern festgestellt, während bei den sozial schlechter

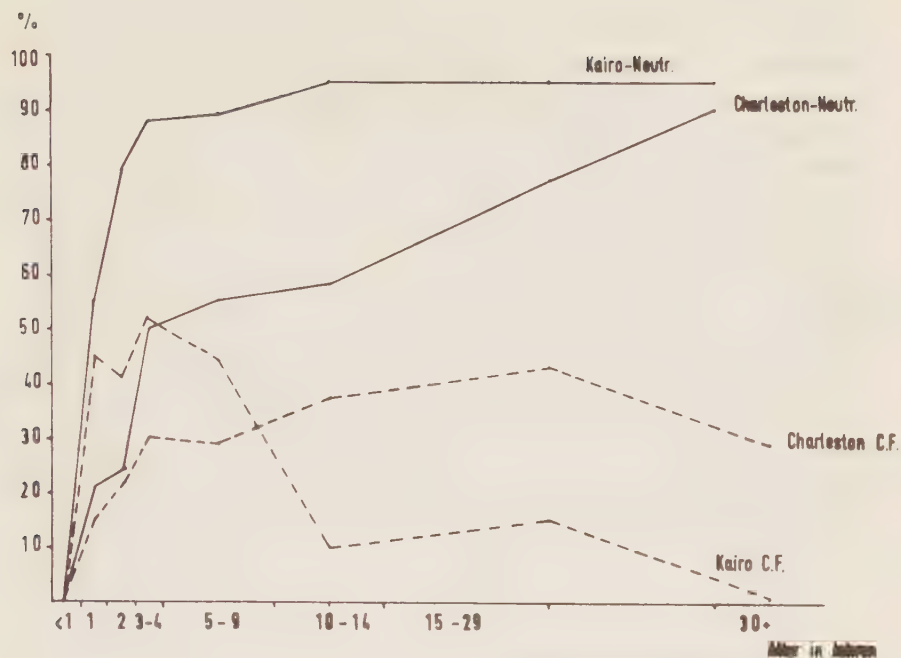


Abb. 19

Altersverteilung der neutralisierenden und komplementbindenden Antikörper gegen den Poliomyelitisvirus Typ II in Kairo und Charleston (nach MELNICK, PAUL und WALTON (1955))

gestellten Kindern im gleichen Zeitraum 86 % neutralisierender Antikörper nachgewiesen werden konnten. Bei beiden Gruppen wird jedoch bereits zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr ein Plateau von gleicher Höhe mit 95 % positiver Reaktionen erreicht. Entsprechende Ergebnisse über die Verteilung von Poliomyelitisantikörpern zeigten auch die Untersuchungen von LOEFFLER und HÄSSIG (94) in der Schweiz, die feststellten, daß vom 19. Lebensjahr an keinerlei Schwankungen des Antikörpergehaltes mehr zu verzeichnen waren. Nicht unerwähnt möchte ich die Ergebnisse von HENIGST (65) et al. in Louisiana und von MELLBIN (104) in Lappland lassen. Ein Vergleich zwischen München und Louisiana, wie er von HENIGST (65) et al. durchgeführt wurde, ergibt einen schnelleren Anstieg des Poliomyelitisantikörpervorkommens in Louisiana als in München. Bei den Kindern von nomadisierenden Lappen, die bis dahin in isolierten Bedingungen gelebt hatten, stellte MELLBIN (104) bis zum Schulalter nur geringe Antikörpertiter fest.

Coxsackievirus-Infektionen

Der Prozentsatz der Antikörperträger gegen Coxsackieviren wächst insgesamt mit zunehmendem Lebensalter. Die von HENIGST (63) angegebenen Werte des Antikörpergehaltes bei gesunden Personen in Deutschland zeigen für die Typen B₁, B₃ und B₅, die zwar die niedrigsten Prozentsätze antikörperpositiver Individuen umfassen, bereits vor Ablauf des ersten Lebensjahres einen Anstieg (vergl. Abb. 20). Am Ende des ersten Lebensjahres ist bereits bei 12 % der untersuchten ein positiver Antikörpernachweis möglich. In den Altersgruppen von 5 - 9 Jahren und von 10 - 14 Jahren erreicht die Kurve der positiven Serumreaktionen ihren Höhepunkt, die sie später nur noch wenig überschreitet, stellt man in Rechnung, daß der Anstieg jenseits des 70. Lebensjahres, wie der Autor angibt, wahrscheinlich auf einen "booster effect" zurückzuführen ist. Der Kurvenverlauf für die Gruppe 2 (s. Abb. 20), die das

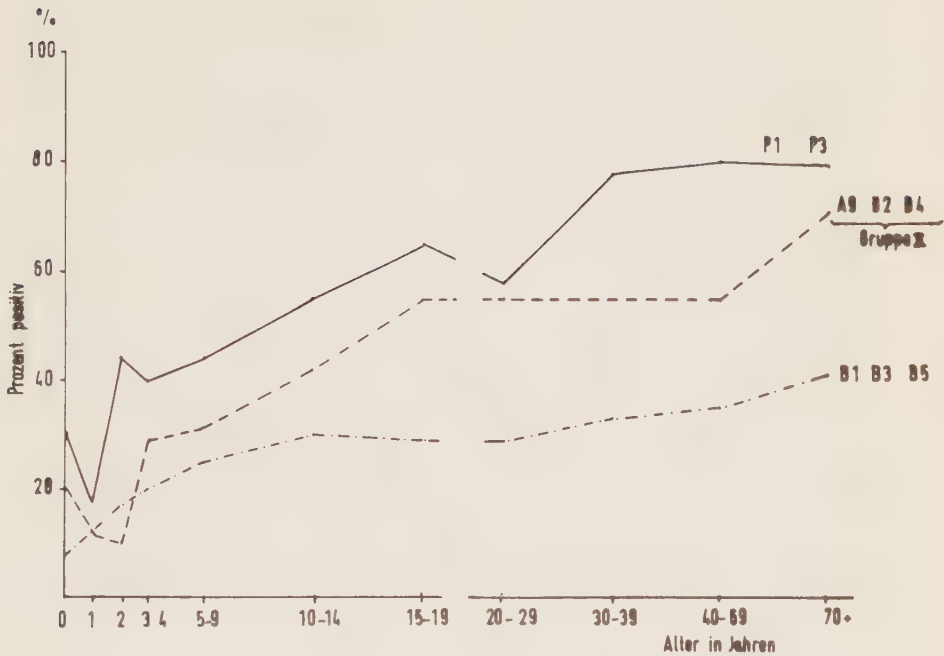


Abb. 20

Kombinierte Kurven über die Häufigkeit von neutralisierenden Antikörpern bei 481 Personen verschiedenen Lebensalters (nach HENIGST (63))

Die Werte folgender Typen wurden zu Gruppen vereinigt:

Coxsackievirus Typ B₁, B₃, B₅

Coxsackievirus Typ A₉, B₂, B₄ und zum Vergleich

Poliovirus Typ 1 und 3

(0 - 19 Jahre im größeren Maßstab als 20 - 70 Jahre und älter)

Antikörpervorkommen für die Typen A₉, B₂ und B₄ umfaßt, zeigt eine Parallele zu dem der Poliomyelitisvirusantikörper. Die Kurve beginnt mit einem Ausgangswert von 20 % und sinkt bis zum zweiten Lebensjahr auf 10 % ab. Von da an zeigt sie einen steilen Anstieg und erreicht schon bei den 3- bis 4-Jährigen 29 %. Mit 55 % erreicht der Prozentsatz der antikörperpositiven Personen bei den 15- bis 19-Jährigen einen Maximalwert, der bis zum 69. Lebensjahr konstant bleibt. Erst jenseits des 70. Lebensjahres ist ein nochmaliger Anstieg zu verzeichnen.

BALÁSZ und PINTÉR (1) stellten ebenfalls ein Anwachsen des Antikörpergehaltes mit zunehmendem Alter fest. Sie konnten bei den Kindern in der Altersgruppe der 7- bis 12-Jährigen bei fast 100 % neutralisierende Antikörper gegen Typ A₇ messen. NIGRO (116) et al. konnten bei ihren Untersuchungen an italienischen Kindern nachweisen, daß bis zum sechsten Lebensjahr bereits über 50 % der Probanden Antikörper gegen die Typen B₁, B₂, B₃, B₄ und B₅ besaßen. Bis zum 14. Lebensjahr fällt das Antikörpervorkommen für den Typ B₄, für den Typ B₃ und B₅ bleibt es auf der gleichen Höhe und für den Typ B₁ und B₂ steigt es weiter geringfügig an (s. Abb. 21).

ECHO-Virus-Infektionen

Ich beginne mit der Beschreibung der Antikörperkurve von Typ 8 (s. Abb. 22) nach HENIGST (64). Hier zeigt sich, daß bereits im zweiten Lebensjahr bei 7 % der Untersuchten Antikörper vorhanden sind. Diese Verteilung bleibt bis zum vierten Lebensjahr konstant. In der Gruppe der 5- bis 9-Jährigen erfolgt ein Abfall, um dann vom 10. bis 14. Lebensjahr wieder auf den Ausgangswert anzusteigen. Danach, also bei den 15- bis 19-Jährigen, findet sich wieder die gleiche Verteilung wie bei den 5- bis 9-Jährigen. Vom 20. Lebensjahr an folgt ein stetiger Anstieg des Antikörpergehaltes bis zum 70. Lebensjahr.

Bei der Betrachtung der Antikörperkurven nach GIBBELS und SCHEID (50, 51) gegenüber den ECHO-Virustypen 7, 9, 6, 5,

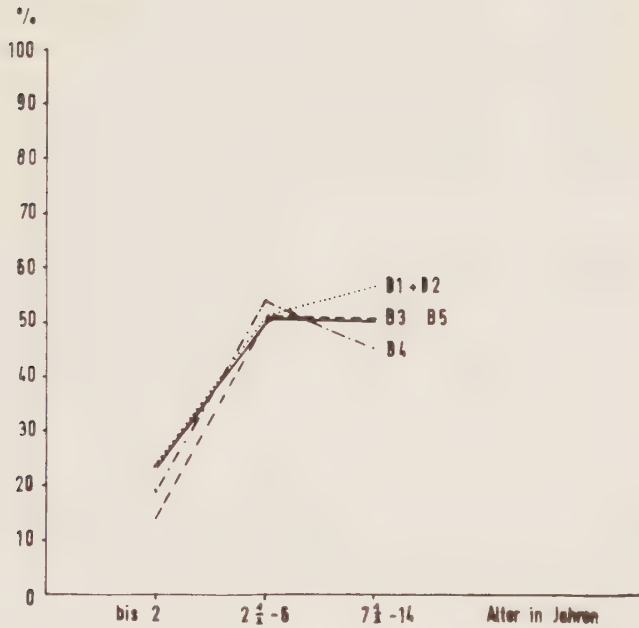


Abb. 21

Häufigkeit von komplementbindenden Antikörpern gegen Coxsackievirustypen bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr

(nach einer Tabelle von NIGRO, ANSALDI und CROSATO (116))

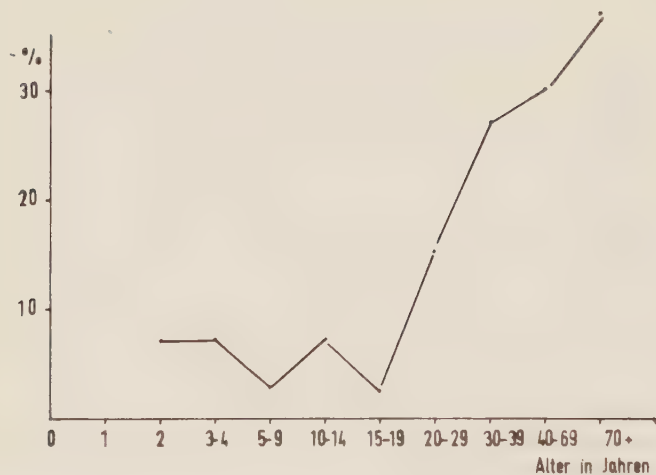


Abb. 22

Neutralisierende Antikörper gegen den ECHO-Virustyp 8
in Seren von 432 Personen aus München und Umgebung
(nach einer Tabelle von HENIGST (64))

3, 2, 1, 24, 18, 16, 14, 12 und 11 fällt auf (s. Abb. 23), daß sich gegen die Typen 9 und 18 bereits bei 20 % der Untersuchten bis zum ersten Lebensjahr Antikörper nachweisen lassen. Bis zum dritten Lebensjahr haben sogar schon 40 % Antikörper gegen Typ 9. Damit erreicht die Kurve der Antikörperverteilung ihren ersten Höhepunkt. Bis zum sechsten Lebensjahr fällt sie nochmals ab, erreicht aber bei den 7- bis 14-Jährigen den Maximalwert mit 68 % positiver Reaktionen. In der Gruppe der 15- bis 20-Jährigen fällt sie steil bis auf 21 % ab, zeigt aber dann bis zum 60. Lebensjahr einen Anstieg bis auf 41 %. Die Antikörperkurve für Typ 18 (s. Abb. 23) zeigt in der Gruppe der 1- bis 3-Jährigen Minimalwerte von 10 %. In den folgenden Altersgruppen nimmt aber der Antikörpergehalt ständig zu, erreicht bis zum 14. Lebensjahr bereits 40 % und hält bis zum 40. Lebensjahr diesen Wert mit geringen Schwankungen. Bei den 41- bis 60-Jährigen steigt er auf 57 % an und in der folgenden Altersgruppe erreicht er einen Wert von rund 75 %.

Die Antikörper gegen das ECHO-16-Virus (s. Abb. 23) zeigen einen gleichmäßigen Anstieg von einer zur anderen Altersgruppe. Bei den Säuglingen fehlen sie zunächst noch ganz, im Alter von 1 - 3 Jahren sind sie bei fast 10 % der Kinder nachweisbar und bei den 7- bis 14-Jährigen hat bereits ein Drittel der Untersuchten Antikörper. Mehr als die Hälfte der Probanden weist ECHO-16-Antikörper im Alter von 15 - 20 Jahren auf. Die 21- bis 30-Jährigen verfügen in 62 %, die 31- bis 40-Jährigen in 70 %, die 41- bis 60-Jährigen in 83 % und die mehr als 60 Jahre alten Personen in fast 90 % der Fälle über Antikörper.

Bei den Kindern fehlen zunächst noch Antikörper gegen den ECHO-Virustyp 1 (s. Abb. 23), sind aber bereits bei den 15- bis 20-Jährigen mit 14 % vorhanden, fallen in der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen auf 8 % ab und steigen dann langsam auf 19 % bei den 31- bis 40-Jährigen und auf 35 % bei den 41- bis 60-Jährigen. Bei den über 60 Jahre alten Probanden sind noch bei drei von acht, also bei rund 37 %

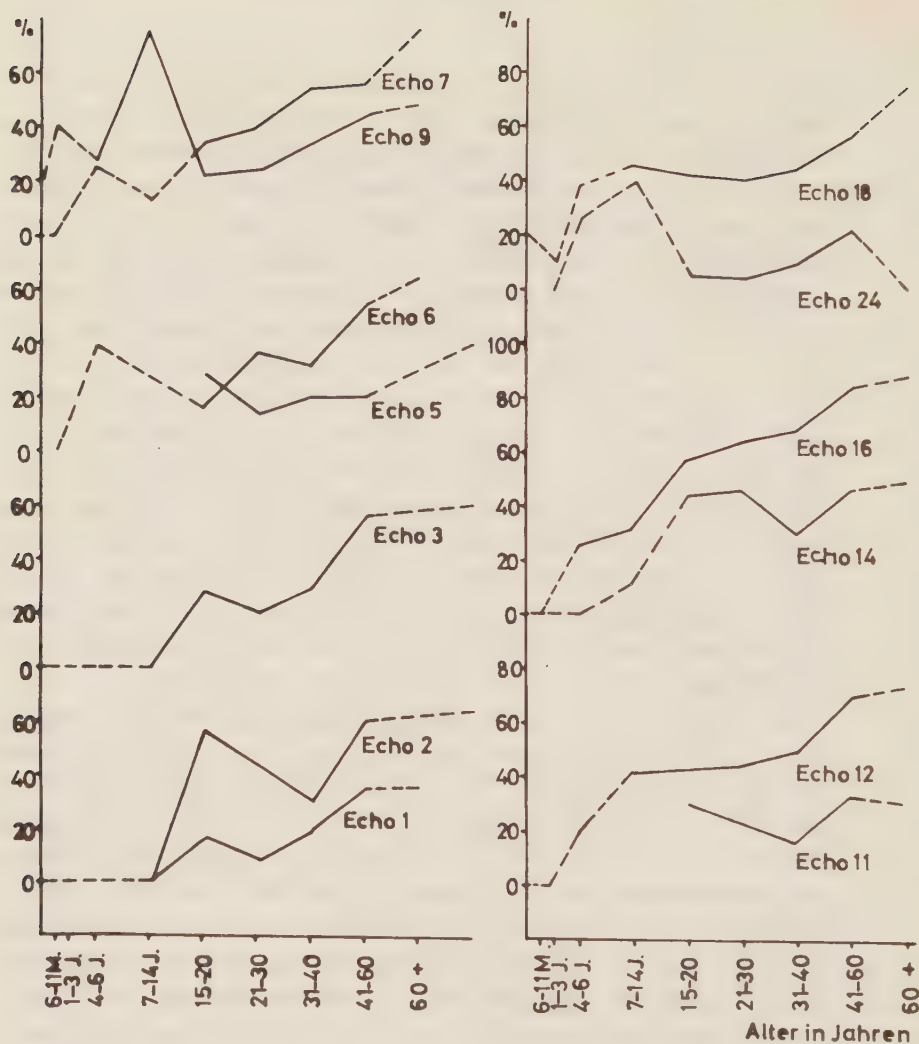


Abb. 23

Prozentuale Häufigkeit von neutralisierenden ECHO-Virus-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen (nach GIBBELS und SCHEID (50) von 1961))

(die durchbrochene Linie weist auf eine jeweilige Probandenzahl von weniger als 10 hin)

der Untersuchten Antikörper zu ermitteln.

Auch die ECHO 2-Antikörper (s. Abb. 23), die bei den untersuchten Kindern noch fehlen, steigen in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen stark an und sind bei etwa der Hälfte der untersuchten Probanden vorhanden. Bei den 21- bis 30-Jährigen sind sie noch mit 46 % und bei den 31- bis 40-Jährigen noch mit 32 % nachweisbar. Die Personen im Alter von 41 bis 60 Jahren verfügen dann wieder in 56 % der Fälle über diesen Antikörpertyp. Auch rund 62 % der über 60-Jährigen besitzen ECHO 2-Antikörper.

Wie bei Typ 1 und 2 treten auch die Antikörper gegen das ECHO-3-Virus erst bei den 15- bis 20-Jährigen, und zwar bei einem Viertel der Fälle auf. Das Antikörpervorkommen steigt dann allmählich bis zu einer Häufigkeit von 59 % bei den 41- bis 60-Jährigen. Bei den über 60-Jährigen haben 62 % der Untersuchten Antikörper (vergl. Abb. 23).

Antikörper gegen das ECHO-5-Virus (s. Abb. 23), die zwar nur bei Erwachsenen geprüft worden sind, sind bei den 15- bis 20-Jährigen aber bereits in einem Viertel der Fälle nachweisbar, bei den 21- bis 30-Jährigen nur in 13 % und in 22 % bei den 31- bis 60-Jährigen. Den Maximalwert erreicht die Kurve der Antikörperverteilung bei den über 60-Jährigen mit mehr als 60 %.

Neutralisierende Antikörper gegen das ECHO-6-Virus (s. Abb. 23) sind erstmals mit rund 10 % bei den 1- bis 3-Jährigen nachweisbar. Bei den 4- bis 6-Jährigen haben jedoch schon 40 % der Untersuchten Antikörper, ein Wert der gegenüber der vorangehenden Altersgruppe statistisch gesichert ist. Dieser Prozentsatz sinkt bei den 7- bis 14-Jährigen auf rund 25 % ab und steigt allmählich auf 54 % an bei den 41- bis 60-Jährigen. Der Höchstwert wird bei den über 60-Jährigen mit mehr als 60 % erreicht.

Ebenfalls in der Altersgruppe der 4- bis 6-Jährigen sind erstmals ECHO 7-Antikörper (s. Abb. 23) bei zwei von acht Kindern nachweisbar. In den folgenden Altersgruppen nehmen die ECHO 7-Antikörper nach einem Abfall bei den 7- bis 14-Jäh-

rigen an Häufigkeit zu. Jenseits des 30. Lebensjahres verfügen über 50 % aller Untersuchten über Antikörper. Bei den mehr als 60 Jahre alten Probanden besitzen schließlich sechs von acht, das entspricht 75 %, Antikörper.

Die ECHO 11-Virusantikörper (s. Abb. 23) wurden ebenfalls nur bei Erwachsenen untersucht. Bei den 15- bis 20-Jährigen wiesen 28 % Antikörper auf. Bei den 31- bis 40-Jährigen sinkt dieser Wert auf 16 %, um bei den 41- bis 60-Jährigen wieder 33 % zu erreichen.

ECHO 12-Antikörper (s. Abb. 23) finden sich bei 20 % der 4- bis 6-Jährigen, steigen bei den 7- bis 14-Jährigen bereits auf das Doppelte, nämlich 40 % an, und bei den 31- bis 40-Jährigen zeigt die Hälfte aller Untersuchten, nämlich 51 %, ECHO 12-Antikörper. Bei den 41- bis 60-Jährigen haben bereits 70 % Antikörper und sechs von acht, das entspricht 75 %, bei den mehr als 60-Jährigen.

Neutralisierende Antikörper gegen das ECHO 14-Virus (s. Abb. 23) fehlen bei den Kindern bis zum Alter von sechs Jahren und sind nur bei einem von acht Probanden, das entspricht 12,5 %, im Alter von 7 - 14 Jahren nachzuweisen. In den folgenden Altersgruppen schwankt das Antikörpervorkommen um einen Wert von 30 und 40 %, wobei die 31- bis 40-Jährigen etwas seltender Antikörper aufweisen (32 %) als die benachbarten Altersgruppen (46 und 44 %). Die Hälfte der über 60 Jahre alten Personen verfügte ebenfalls über Antikörper gegen das ECHO 14-Virus.

Antikörper gegen das ECHO 24-Virus (s. Abb. 23) wurden erst in der Gruppe der 4- bis 6-Jährigen bei einem von vier Kindern ermittelt. Bei den 7- bis 14-Jährigen lassen sich schon bei 40 % Antikörper nachweisen, allerdings war die Zahl der Probanden hier so gering, daß die Werte nicht als statistisch gesichert werden können. Insgesamt schwankt das Vorkommen dieses Antikörpertyps um eine Häufigkeit von weniger als 10 % vom 15. bis 30. Lebensjahr und von rund 10 - 20 % bis zum Alter von 60 Jahren. Bei den über 60 Jahre alten Personen konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

Gegen das ECHO 8-Virus (s. Abb. 24) waren nur bei 10 % der 15- bis 20-Jährigen Antikörper nachzuweisen. In der folgenden Gruppe sinken sie nur um ein Geringes ab, um dann in den anschließenden Altersklassen kontinuierlich anzusteigen. Bei den über 60 Jahre alten Probanden verfügt die Hälfte über diesen Antikörpertyp.

Die Antikörper gegen das ECHO 13-Virus (s. Abb. 24) steigen ebenfalls mit fortschreitendem Alter recht gleichmäßig an. Bei den 15- bis 20-Jährigen verfügen 20 % über Antikörper, jenseits des 30. Lebensjahres über 40 % und in der höchsten Altersgruppe fast 90 % der Untersuchten.

Auch gegen das ECHO 15-Virus (s. Abb. 24) haben 20 % der 15- bis 20-Jährigen Antikörper, bei den 31- bis 40-Jährigen über die Hälfte und in der höchsten Altersgruppe sechs von acht Probanden Antikörper gebildet.

ECHO 17-Antikörper (s. Abb. 24) sind bereits mit 40 % bei den 15- bis 20-Jährigen vorhanden. In der folgenden Altersgruppe sinkt der Prozentsatz der Antikörperträger auf 30 %, und bei den 31- bis 60-Jährigen besitzen 54 % Antikörper. Dieser Prozentsatz sinkt geringfügig auf 50 % bei den über 60 Jahre alten Personen.

Neutralisierende Antikörper gegen das ECHO 19-Virus (s. Abb. 24) zeigen einen recht gleichförmigen Anstieg mit zunehmendem Alter der Untersuchten. Bei den 15- bis 20-Jährigen sind sie in 30 % der Fälle nachweisbar. Jenseits des 40. Lebensjahres sind sie bei mehr als der Hälfte der Probanden vorhanden. Bei den über 60 Jahre alten Personen haben rund 76 % Antikörper.

In den ersten drei Altersgruppen lassen sich bei nahezu einem Drittel der Fälle ECHO 20-Antikörper (s. Abb. 24) ermitteln. Nach dem 40. Lebensjahr steigt dieser Prozentsatz an. Bei den 41- bis 60-Jährigen besitzen bereits 54 % und bei den über 60 Jahre alten Probanden 76 % Antikörper.

Bemerkenswert ist das Verhalten der ECHO 22-Antikörper (s. Abb. 24). Sie sind in allen Altersklassen sehr häufig, zeigen aber ihren Höchstwert bei den 15 - 20 Jahre alten Probanden mit

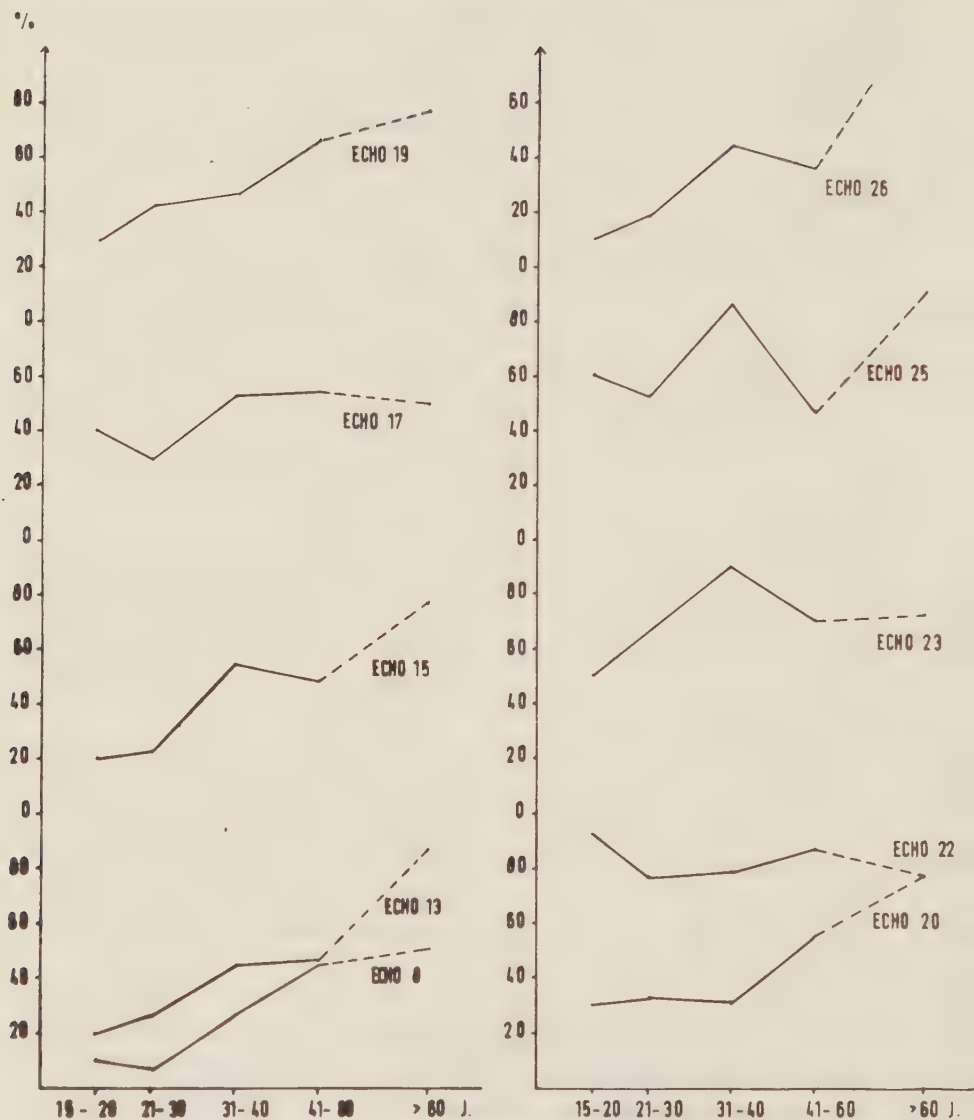


Abb. 24 Häufigkeit von neutralisierenden ECHO-Virus-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen (nach GIBBELS und SCHEID 1963 (51))

92 %. In der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen sind sie auf 76 % abgefallen und schwanken in den folgenden Altersgruppen um einen Wert von 80 %.

Ein uneinheitliches Bild zeigen die ECHO 23 - und die ECHO 25-Antikörper (s. Abb. 24). ECHO 23-Antikörper sind bereits bei der Hälfte der 15- bis 20-Jährigen nachzuweisen. In den folgenden beiden Altersgruppen steigt ihre Häufigkeit auf 90 % an und sinkt in den höchsten Altersklassen wieder auf 70 % ab. Die gegen das ECHO 25-Virus (s. Abb. 24) gerichteten Antikörper weisen zwei deutliche Gipfel in der Häufigkeitsverteilung auf, und zwar bei den 31- bis 40-Jährigen mit 86 % und den über 60 Jahre alten Personen mit 90 %. Der Ausgangswert bei den 15- bis 20-Jährigen beträgt jedoch bereits 60 %.

Die ECHO 26-Antikörper (s. Abb. 24) zeigen einen langsamen, wenn auch nicht ganz stetigen Anstieg mit zunehmendem Alter der Probanden. Der Ausgangswert beträgt 10 % bei den 15- bis 20-Jährigen und erst bei den über 60 Jahre alten Untersuchten wird die Grenze von 50 % überschritten.

Col-SK-Virus-Infektionen

Die altersabhängige Antikörperverteilung gegen das Col-SK-Virus (s. Abb. 25), die JUNGBLUT und BAUTISTA (74) in Mexiko zugleich mit dem Antikörpergehalt gegen R. mooseri bestimmten, zeigt ein paralleles Verhalten der Antikörper gegen beide Erreger. Während noch bei den 0 - 5-Jährigen keine Antikörper nachweisbar waren, besitzen bereits 50 % der 6- bis 10-Jährigen Antikörper gegen das Col-SK-Virus. Damit ist der Maximalwert der Antikörperkurve erreicht. Bis zum 15. Lebensjahr sinkt der Prozentsatz der positiv Reagierenden auf die Hälfte ab (25 %). Bis zum 20. Lebensjahr verringert sich die Zahl der Antikörperträger weiter auf 22 %. Bis zum 30. Lebensjahr sind nur bei 10 % Antikörper nachweisbar. Bei den 31- bis 40-Jährigen erreicht die Kurve

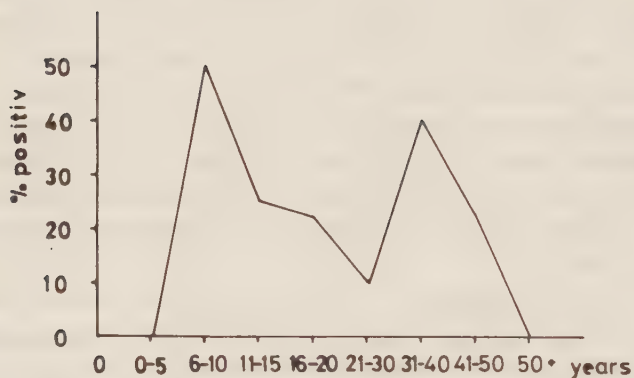


Abb. 25

Prozentuale Altersverteilung der positiven Col-SK-Virus Immunreaktion in Seren der Einwohner von Gorospe (Mexiko)
(von JUNGEBLUT und BAUTISTA (76))

nochmals einen Gipfel mit 40 % positiv Reagierender. Danach fällt sie kontinuierlich ab, so daß bei den über 50 Jahre alten Personen keine Antikörper mehr nachweisbar waren.

RS-Virus-Infektionen

Der Überblick über die verschiedenen Altersgruppen zeigt (vergl. Abb. 26), daß die Antikörper für dieses Virus auch im frühen Lebensalter erworben werden. Nachdem die passiv übernommenen Antikörper abgebaut sind, beginnt nach dem sechsten Lebensmonat bereits der Antikörperanstieg, so daß am Ende des ersten Lebensjahres schon 40 % der Untersuchten Antikörper besitzen. Bis zum fünften Lebensjahr wird der höchste Wert mit 93 % erreicht. Nach den Untersuchungen von MOSS (109) ist ein allmählicher Abfall danach zu verzeichnen (vergl. Abb. 26). HAMLING (61) stellte im Gegensatz zu dem oben bereits beschriebenen Kurvenverlauf bei den komplementbindenden Antikörpern gegen die RS-Viren (s. Abb. 27) nochmals einen Gipfel zwischen dem 15. und 29. Lebensjahr fest und verzeichnete erst vom 30. Lebensjahr an den Abfall dieser Antikörper. Die neutralisierenden Antikörper zeigen nach seiner Untersuchung einen Anstieg bis zum 50. Lebensjahr. Bemerkenswert ist jedoch auch hier, daß bis zum vierten Lebensjahr zwei Drittel der untersuchten Kinder Antikörper gegen das RS-Virus aufwiesen.

Influenza

Die von RAETTIG (134) mit dem Agglutinationshemmungstest (AHT) durchgeführten Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern gegen das Influenza-Virus (s. Abb. 28 und 29) zeigen, daß das Neugeborene einen Antikörpergehalt hat, der dem des Erwachsenen um das zwanzigste Lebensjahr entspricht.

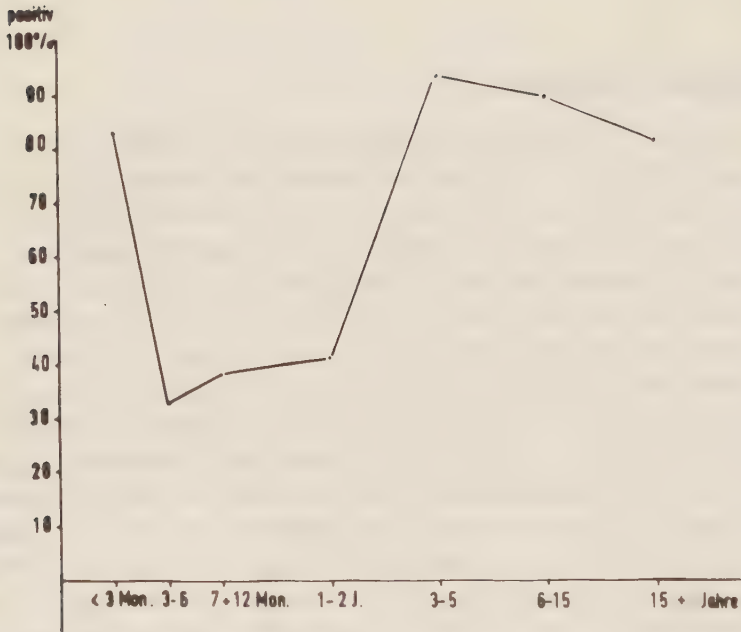


Abb. 26

Altersverteilung von Antikörpern gegen das RS-Virus
(gezeichnet nach einer Tabelle von MOSS (109))

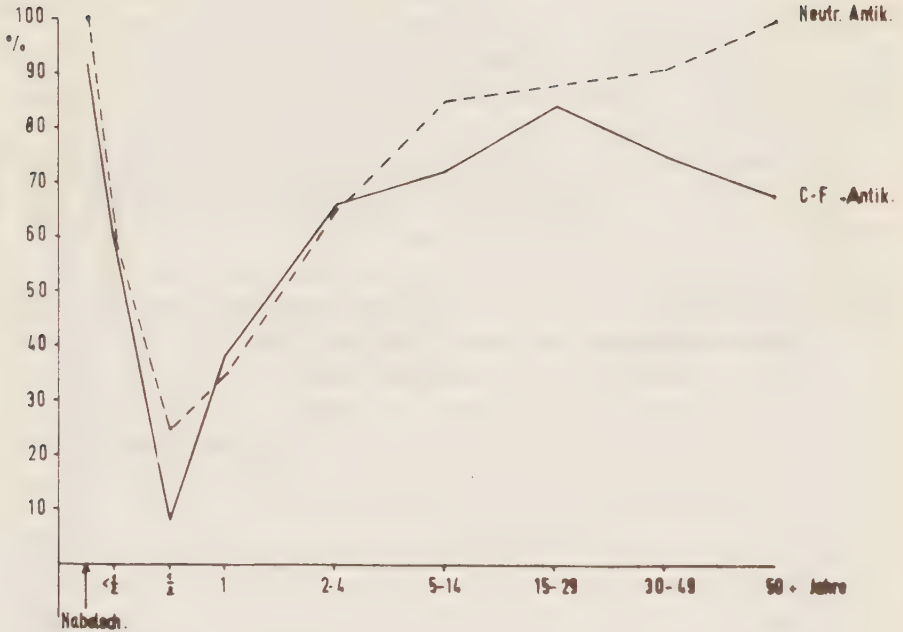


Abb. 27

Altersverteilung von komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern gegen das RS-Virus
(gezeichnet nach einer Tabelle von HAMBLING (61))

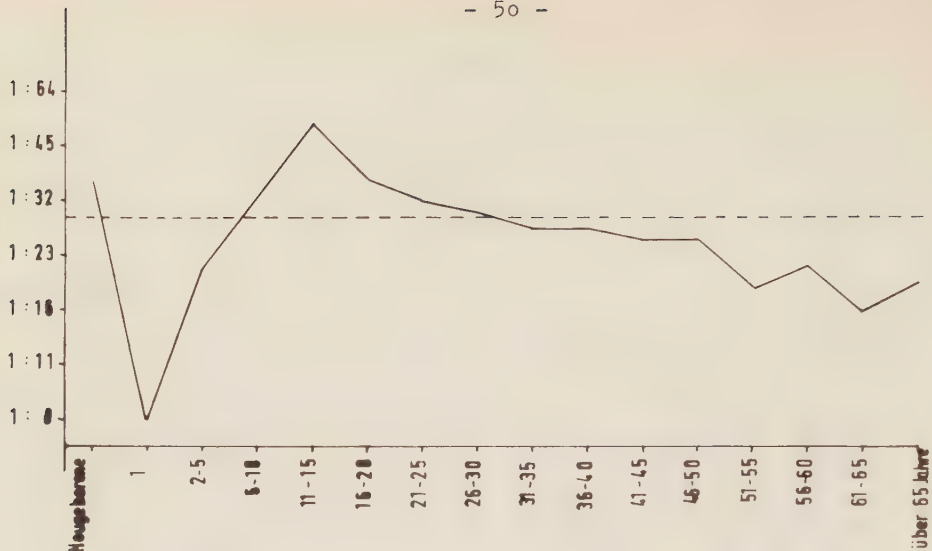


Abb. 28 Abhängigkeit des Agglutinationshemmungstitors für Influenza vom Lebensalter nach RAETTIG (134)
(Mittellage des AHT = gestrichelt)

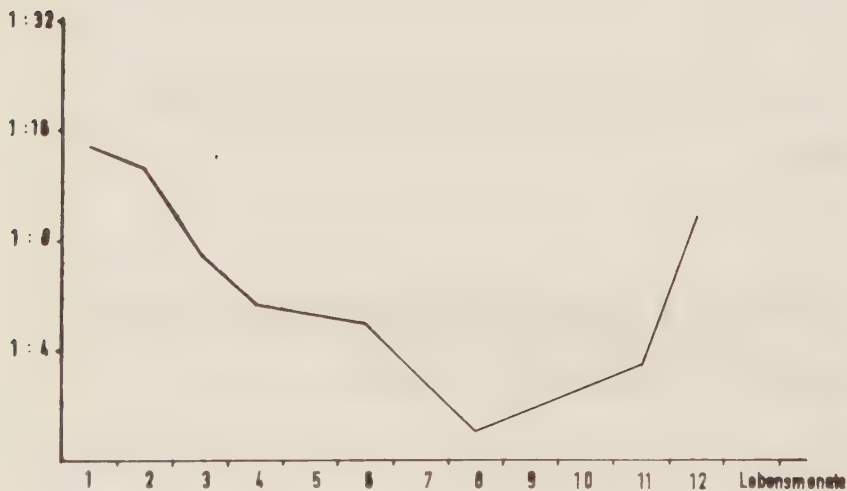


Abb. 29 Verteilung und Verlauf des Agglutininhemmungstitors gegen Influenza im 1. Lebensjahr nach RAETTIG (134),
entsprechend der gemittelten ausgeglichenen AHT-Werte.

Der Titer fällt dann jedoch steil ab und erreicht in dem achten Lebensmonat sein Minimum. Bereits bis zum elften Lebensmonat steigt er jedoch schon leicht und von da ab steil an. In der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen wird ein Titer von fast 1 : 23 erreicht und bis zum zehnten Lebensjahr ist die Mittellage des AHT überschritten. Bei den 11- bis 15-Jährigen wird der Maximalwert erreicht. Mit steigendem Lebensalter fällt der Titer kontinuierlich ab. Beschleunigt ist dieser Titerabfall zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr und um das 65. Lebensjahr.

SQUERI (154) et al., die Untersuchungen über die Antikörperbildung gegen die vier Influenzavirustypen A/FM₁, B/Lee, A Singapore und APR 8 bei der Bevölkerung von Messina durchführten, stellten ebenfalls fest, daß gegen alle vier Virustypen die Antikörperbildung schon mit einem Jahr beginnt. Mit dem zehnten Lebensjahr erreicht der Prozentsatz der Antikörperträger gegen das Virus A Singapore 51 %, gegen das Virus A/FM₁ 11 % und gegen das Virus B/Lee 25 %, während für das Virus APR 8 nur 6 % der bis zu zehn Jahre alten Kinder Antikörper haben. Die Antikörperkurve gegen das Virus A Singapore (s. Abb. 30) erreicht bereits bis zum zwanzigsten Lebensjahr das Maximum mit rund 65 %, fällt bei den 20- bis 30-Jährigen auf 50 % ab, um bei den 31- bis 40-Jährigen einen zweiten Gipfel von 59 % zu erreichen. Danach fällt die Kurve endgültig ab. Bis zum dreißigsten Lebensjahr erreicht der Prozentsatz der positiv reagierenden Probanden für das B/Lee-Virus rund 80 %, bei den 31- bis 40-Jährigen besitzen 82 % Antikörper. Bei den über 40-jährigen Personen sinkt das Antikörpervorkommen. Ähnlich verläuft die Antikörperkurve für das Virus A/FM₁. Auch hier ist der Maximalwert der Antikörperträger in der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen mit fast 98 % zu finden. Danach sinkt dieser Prozentsatz bis auf 79 % bei den über 40 Jahre alten Personen. Das Antikörpervorkommen gegen das Virus A/PR 8 (s. Abb. 30) erreicht erst bei den 31- bis 40-Jährigen seinen Höchstwert mit 64 %. In den folgenden Altersgruppen sinkt dieser Prozentsatz auf 60 %.

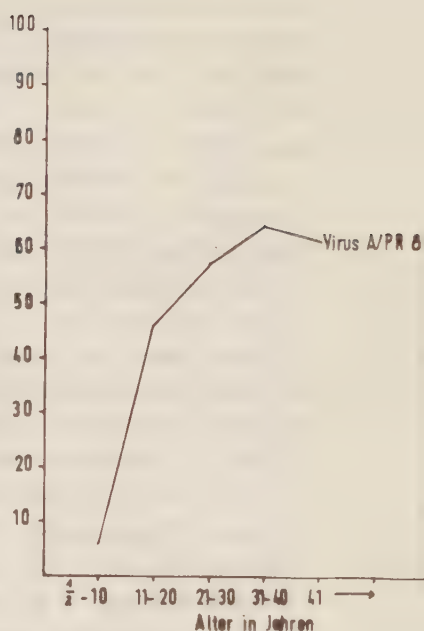
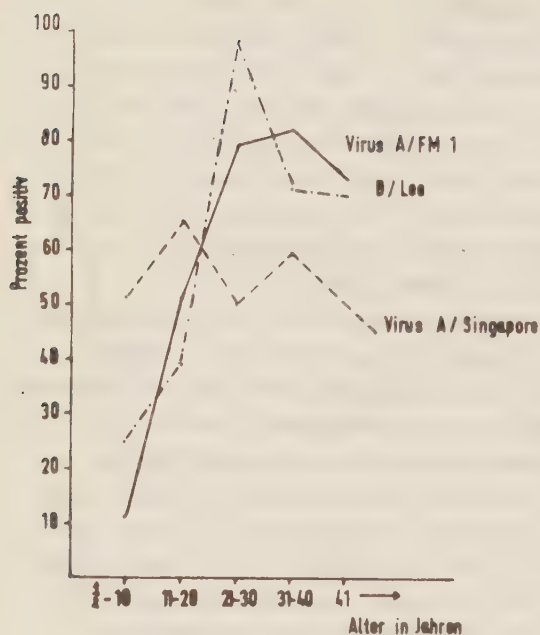


Abb. 30

Prozentuale Verteilung des mittleren geometrischen Titters gegen die Influenzavirustypen A/FM 1, B/Lee, A/Singapore und A/PR 8 entsprechend dem Alter bei der Bevölkerung von Messina

(nach SQUERI, PERNICE und JOLI (154))

Parainfluenza

Gegen die Parainfluenzavirustypen HA₁, Sendai und CA konnten SCHMIDT (150) und Mitarbeiter Antikörper bei den Neugeborenen nachweisen (s. Abb. 31). So besaßen 63 % der bis zu drei Monate alten Säuglinge Antikörper gegen das HA₁-Virus, 29 % gegen das Sendai-Virus und 14 % gegen das CA-Virus. Bis zum Ende des ersten Lebensjahres fällt der Prozentsatz der positiven Serumproben für das HA₁-Virus auf 25 %, für das Sendai- und CA-Virus auf 10 %. Danach folgt jedoch für das HA₁-Virus und das Sendai-Virus ein rascher Antikörperanstieg, so daß schon 58 % der 1- bis 2-jährigen Kinder HA₁-Virusantikörper besitzen, bei den 3- bis 5-Jährigen 86 % und bis zum zehnten Lebensjahr haben 90 % der untersuchten Kinder Antikörper. Der Antikörperanstieg für das Sendai-Virus verläuft nicht so steil. Jedoch ist der Antikörpergehalt mit 26 % bei den 1- bis 2-Jährigen fast dreimal so hoch wie bei den bis zu einem Jahr alten Kindern. Bei den 3- bis 5-Jährigen sind in 40 % der Fälle Antikörper nachzuweisen und bei den 6 - 10 Jahre alten Kindern erfolgt der Anstieg um ein weiteres Drittel auf 63 %. In den Altersgruppen der 11- bis 15-Jährigen und der 16- bis 20-Jährigen verringert sich die Zahl der Antikörperträger. Sie steigt bei den 21- bis 30-Jährigen aber bereits auf 83 %. Danach sinkt die Zahl der positiv reagierenden Seren bis zum 60. Lebensjahr auf 73 %, steigt aber bei den 80- bis 90-jährigen Personen nochmals auf 83 % an. Das Antikörpervorkommen gegen das CA-Virus bleibt bis zum zweiten Lebensjahr konstant, steigt aber bei den 3- bis 5-jährigen Kindern auf 26 % und bei den 6- bis 10-Jährigen sind in 38 % der Fälle Antikörper nachweisbar. Fast die Hälfte der 11- bis 15-Jährigen besitzen CA-Virus-Antikörper, und bei den 16- bis 20-Jährigen erreicht die Kurve der Antikörperverteilung mit 66 % ihren ersten Gipfel. In den folgenden Altersgruppen verringert sich der Prozentsatz der positiv reagierenden. Erst bei den 51 - 60 Jahre alten Probanden erreicht er seinen Höchstwert mit 70 %. Jenseits des 60. Lebensjahres sinkt die Zahl der Antikörperträger.

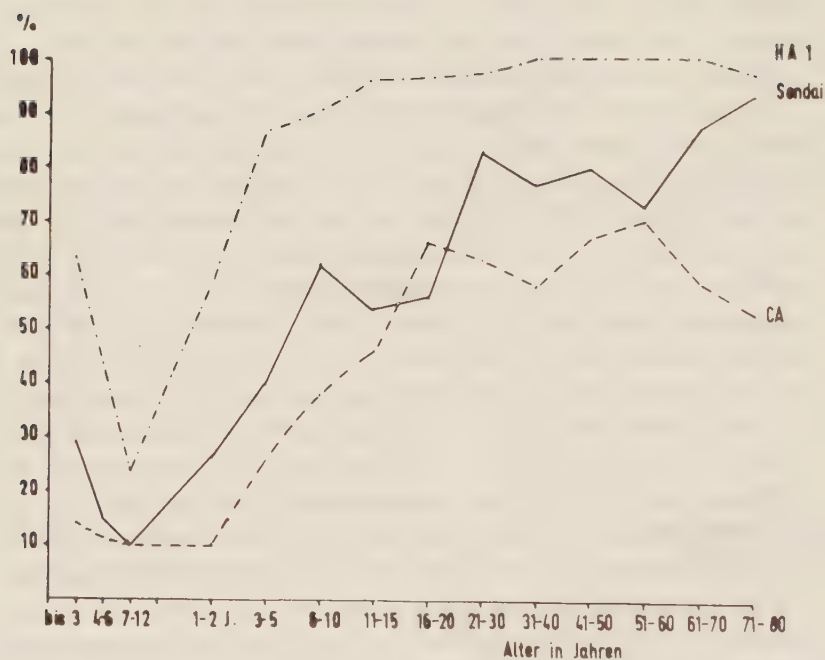


Abb. 31

Häufigkeit der Antikörper gegen Parainfluenzaviren
in den verschiedenen Lebensaltern

(gezeichnet nach einer Tabelle von SCHMIDT, TAUCHNITZ
und KÜHN (150))

FROTINHAM und SANYAKORN (45), die in Louisiana Untersuchungen über das Vorkommen neutralisierender Antikörper gegen die Parainfluenzavirustypen HA₁, HA₂, CA und Sendai durchführten (s. Abb. 32), stellten für das HA₁-Virus ebenfalls einen raschen Antikörperanstieg fest, der bei den Zehnjährigen bereits 94 % und damit sein Maximum erreicht hat. Gegen das CA-Virus haben bis zum zehnten Lebensjahr 36 % der Kinder Antikörper gebildet. Der CA-Virus-Antikörpergehalt steigt bis zum 40. Lebensjahr auf 57 % an. Gegen das HA₂-Virus besitzen bis zum zehnten Lebensjahr 24 % Antikörper. Der Prozentsatz an Antikörperträgern für diesen Virustyp steigt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr bis auf 29 % an und bleibt danach fast konstant.

Der Prozentsatz an Sendai-Virus-Antikörperträgern ist gering, jedoch haben bereits zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr 10 % der Kinder Antikörper erworben. Bis zum 25. Lebensjahr bleibt dieser Wert, von kleinen Schwankungen abgesehen, konstant. Danach steigt er bis zum 40. Lebensjahr auf 15 % an. Bemerkenswert ist jedoch für diesen Typ der frühe Antikörperanstieg, der schon vor dem zweiten Lebensjahr beginnt. STARK (156) und Mitarbeiter stellten bei ihren Untersuchungen über das Antikörpervorkommen von Parainfluenzaviren fest, daß ab dem zweiten Lebensjahr Antikörper gegen die Parainfluenzavirustypen P₁, P₂ und P₃ gebildet und um das sechste Lebensjahr Höchstwerte des Antikörpervorkommens erreicht werden.

Mumps

Nach Angaben von SCHMIDT (150) und Mitarbeitern steigt die prozentuale Häufigkeit positiver Serumproben für das Mumpsvirus von 25 % im ersten Lebensjahr über 52 % bei den 1 - 5 Jahre alten Kindern auf 76 % in der Klasse der 6- bis 10-jährigen an (s. Abb. 33). In den folgenden Altersklassen ist wieder ein geringer Abfall der Häufigkeitswerte bis

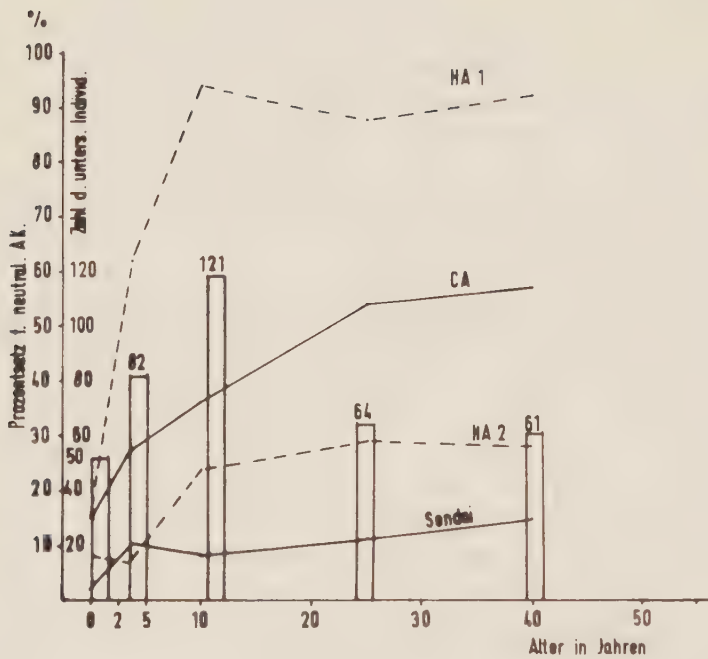


Abb. 32

Prozentuale Verteilung von neutralisierenden Antikörpern gegen vier Parainfluenzavirustypen entsprechend dem Alter in der Bevölkerung von New Orleans (nach PROTINGHAM und SANYAKORN (45))

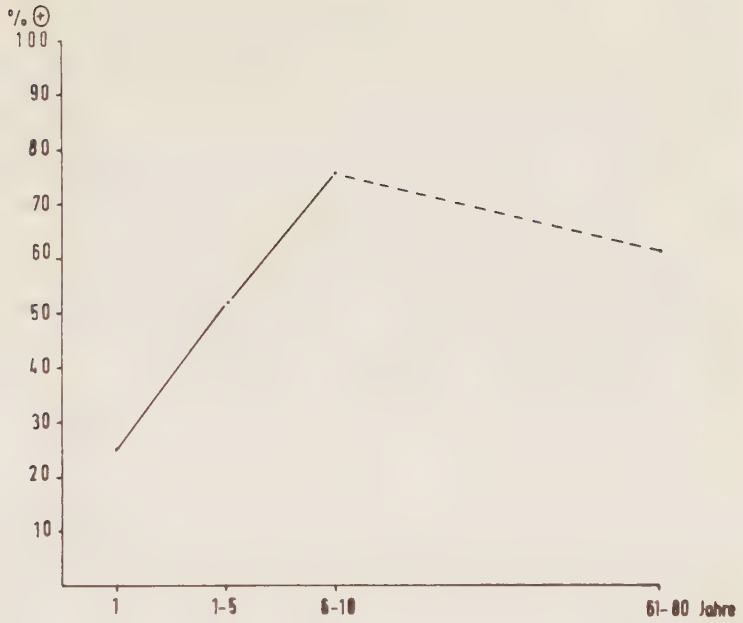


Abb. 33

Prozentuale Häufigkeit positiver Serumproben gegen das Mumps-Virus entsprechend dem Lebensalter ermittelt mit Hilfe des Hämagglutinationshemmungstests (nach SCHMIDT, TAUCHNITZ und KÜHN (150))

auf 62 % bei den 61- bis 80-jährigen Personen zu erkennen. MÜLLER (110) hat sogar einen Abfall bis auf 38 % in der Gruppe der 81- bis 90-Jährigen festgestellt (s. Abb. 34). Er konnte in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern feststellen, daß der Gipfel des Vorkommens von Antikörpern gegen das Mumpsvirus bereits bis zum 15. Lebensjahr (s. Abb. 34) erreicht wird mit über 80 %. Schon in der Altersgruppe der 21- bis 30-Jährigen ist dieser Wert auf 74 % gesunken und fällt kontinuierlich, um bei den 80- bis 90-Jährigen sein Minimum zu erreichen. Bemerkenswert ist beim Vergleich der Angaben von MÜLLER (110) und SCHMIDT (150), daß beide bei den Kindern bis zum 10. Lebensjahr in mehr als 50 % der Fälle Mumpsantikörper nachweisen konnten.

Masern

Nach dem Abbau der passiv erworbenen Antikörper beginnt nach STOKES (158) und Mitarbeitern die Bildung von Masernantikörpern bereits vor Ende des ersten Lebensjahres. Einen signifikanten Anstieg positiver Serumproben stellte BLACK (8) nach Untersuchungen in New Haven erst zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr fest (s. Abb. 35). Bis zum fünften Lebensjahr besitzen doppelt soviel Kinder Antikörper, nämlich 45 %, und schon bei den 8- bis 9-Jährigen hat der Prozentsatz der Antikörperträger seinen Höchstwert mit 95 % erreicht. Dieser Wert wird bis zum 50. Lebensjahr, von kleinen Schwankungen abgesehen, gehalten. Danach sinkt er geringfügig auf ungefähr 90 %.

Adenovirus-Infektionen

Antikörper gegen Adenoviren werden ebenfalls schon früh erworben. In ihrer 1959 durchgeführten Untersuchung konnten

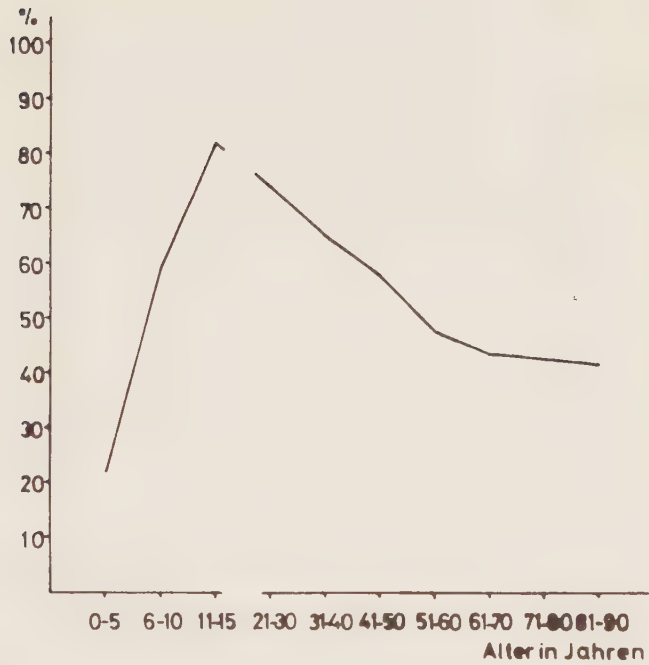


Abb. 34

Prozentsatz der Antikörper gegen das Mumpsvirus
in Beziehung zum Lebensalter, festgestellt mit der
Komplementbindungsreaktion (von MÜLLER 110)

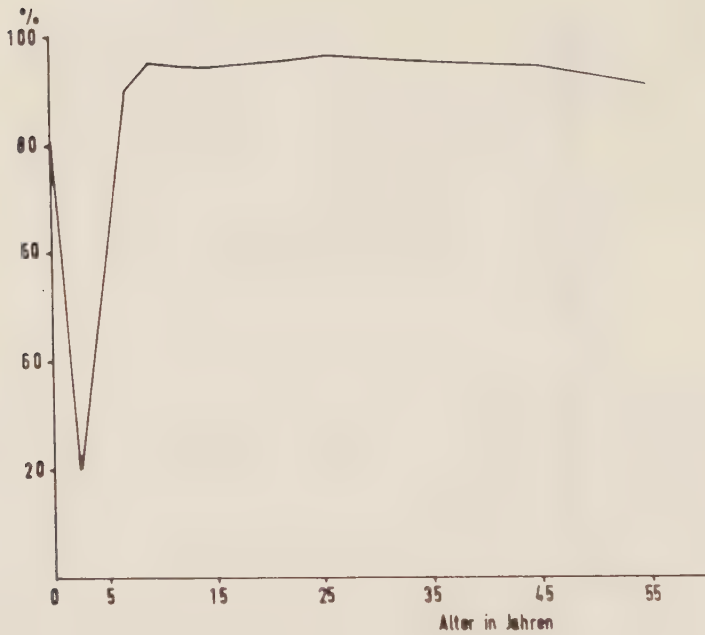


Abb. 35

Vorkommen von neutralisierenden Masernantikörper in den verschiedenen Altersgruppen (nach BLACK 69) von 1959)

NASZ und TOTH (113) bei 45,3 % der untersuchten Kinder im Alter von 0 - 5 Jahren komplementbindende Antikörper gegen Adenoviren nachweisen (vergl. Abb. 36). Bereits in der folgenden Altersgruppe der 5- bis 10-Jährigen ließ sich jedoch ein leichter Abfall des Antikörpergehaltes auf 44 % feststellen, der sich auf 33 % in der Gruppe der 10- bis 15-Jährigen fortsetzte. Dieser Prozentsatz ändert sich nur wenig bei den 20 - 30 Jahre alten Probanden, um danach kontinuierlich zu sinken. In einer im gleichen Jahr durchgeführten Untersuchung modifizierten NASZ und TOTH (114) diese Kurve durch die Feststellung, daß zwar bis zum zehnten Lebensjahr fast 43 % der Untersuchten Antikörper aufweisen, daß aber noch bis zum 40. Lebensjahr ein leichter Anstieg auf 48 % zu verzeichnen war (vergl. Abb. 37).

Einen ganz ähnlichen Verlauf der Kurve für die komplementbindenden Antikörper konnte DÖHNER (34) feststellen, der jedoch den höchsten Antikörperwert außer im Nabelschnurblut, das in über 80 % der Serumproben Antikörper gegen Adenoviren enthielt, in der Gruppe der 16- bis 25-Jährigen 60 % positive Serumproben fand. Auch er stellte nach dem 40. Lebensjahr einen steilen Abfall der Zahl der positiv Reagierenden fest.

Vergleichende Untersuchungen von TAI und GRAYSTON (162) über das Vorkommen von Antikörpern gegen acht Adenovirustypen bei Kindern im Volksschulalter in den USA, Japan und Taiwan im Vergleich zu dem Antikörpergehalt der Erwachsenen ergaben, daß die Antikörperwerte für die Kinder in gleicher Höhe oder nur wenig unter dem Prozentsatz der Erwachsenen blieben. Bei einer Aufgliederung der Antikörperwerte gegen die Adenovirustypen 1, 2, 3, 4, 5 fand POTTER (132) bei 10 % der Säuglinge im ersten bis vierten Lebensmonat Antikörper gegen Typ 1 und Typ 3. Bei den 12 - 17 Monate alten Kindern besaßen schon 45 % Antikörper gegen Typ 1 und 24 % gegen Typ 2. Antikörper gegen Typ 4 fanden sich bei 10 % der 18 - 35 Monate alten Kinder und in der Gruppe der 3- bis 5-Jährigen waren Antikörper gegen Typ 5 in 7 % der Fälle nachzuweisen.



Abb. 36

Vorkommen von komplementbindenden Adenovirusantikörpern in den verschiedenen Altersgruppen der ungarischen Bevölkerung (nach NASZ und TOTH (113) 1959)

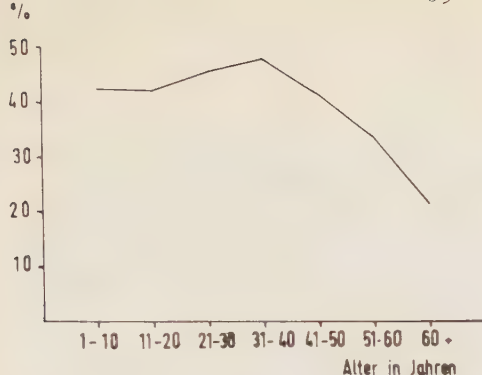


Abb. 37

Vorkommen von komplementbindenden Antikörpern gegen Adenoviren in den verschiedenen Altersgruppen der Bevölkerung in Ungarn (nach NASZ und TOTH (114) von 1960)

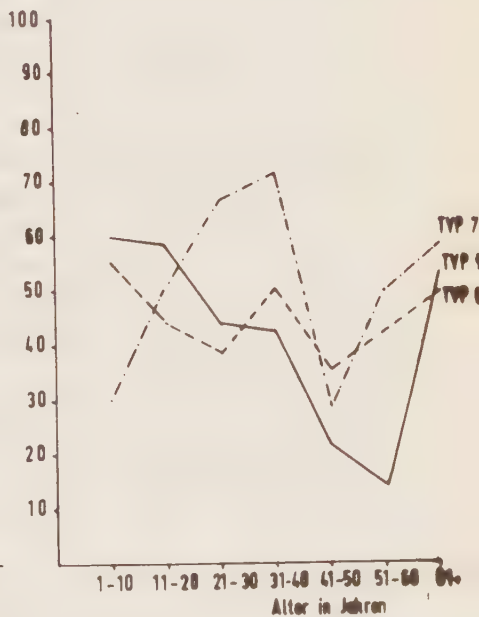
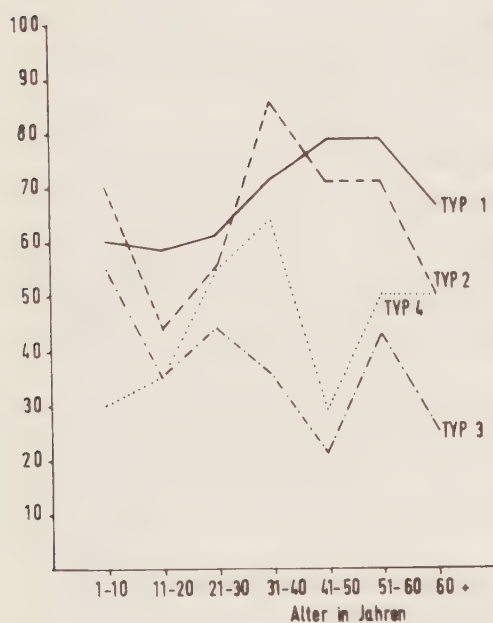


Abb. 38

Verteilung von neutralisierenden Antikörpern gegen die Adenovirustypen 1 - 7 in der ungarischen Bevölkerung entsprechend dem Alter (nach NASZ und TOTH (114) von 1960)

NASZ und TOTH (114) stellten bei der Untersuchung auf neutralisierende Antikörper gegen sieben Adenovirustypen (s. Abb. 38) bei über der Hälfte der 1- bis 10-Jährigen Antikörper gegen die Typen 1, 2, 3, 5 und 6 und bei einem Drittel der Kinder für Typ 4 und Typ 7 fest.

Die Antikörperkurve gegen Typ 1 bleibt mit rund 60 % bis zum 20. Lebensjahr konstant. Sie steigt bis zum 50. Lebensjahr allmählich bis auf fast 80 % an und fällt jenseits des 60. Lebensjahres ab.

Der Prozentsatz der Antikörperträger gegen Typ 2 fällt von 70 % bei den 1- bis 10-Jährigen schon bei den 11- bis 20-Jährigen auf 45 % ab, um nochmals bis auf seinen Maximalwert mit 86 % in der Gruppe der 31 - 40 Jahre alten Probanden anzusteigen. Danach verringert sich die Anzahl der positiven Serumproben zunächst auf 70 % und schließlich auf 50 % bei den über 60 Jahre alten Personen.

Während bei den 1 - 10 Jahre alten Kindern noch 55 % Antikörper gegen Typ 3 besitzen, haben in der Gruppe der 11- bis 20-Jährigen nur 35 % der Untersuchten Antikörper. Dieser Prozentsatz steigt bis zum 30. Lebensjahr auf 44 %, sinkt aber bis zum 50. Lebensjahr auf 21 % ab und erreicht bei den 51- bis 60-Jährigen nochmals einen Gipfel von 43 %. Jenseits des 60. Lebensjahres vermindert sich die Anzahl der Antikörperträger auf 25 %.

Den höchsten Prozentsatz an Antikörpern gegen Typ 4 weist die Gruppe der 31- bis 40-Jährigen mit 64 % auf. Danach vermindert sich dieser Wert bei den 41- bis 50-Jährigen auf 30 %, bleibt aber in den folgenden Altersgruppen mit 50 % konstant.

Bis zum 30. Lebensjahr laufen die Antikörperkurven für die Typen 5 und 6 parallel. Der Antikörpergehalt fällt von 60 % für Typ 5 bzw. 55 % für Typ 6 auf 44 % bzw. 39 % bei den 21- bis 30-Jährigen. In der Gruppe der 31- bis 40-Jährigen haben 50 % der Untersuchten Antikörper gegen Typ 6. Bis zum 50. Lebensjahr verringert sich diese Anzahl auf

35 %. In den folgenden Jahrgängen zeigt sich erneut ein Anstieg auf 50 %.

Die Anzahl der Antikörperträger gegen Typ 5 bleibt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr fast konstant, verringert sich aber bei den 31- bis 50-Jährigen bis auf 14 %. Bei den über 60 Jahre alten Personen erfolgt nochmals ein Anstieg auf 53 %.

In der Altersgruppe der 31 - 40 Jahre alten Personen ist der Maximalwert der Antikörperträger gegen Typ 7 erreicht. Bei den 41- bis 50-Jährigen besitzen nur noch 29 % der Untersuchten Antikörper. Jenseits des 60. Lebensjahres steigt die Anzahl der positiven Serumproben wieder auf 58 % an.

Arbo-Virus-Infektionen (Dengue, Ilhéus, Gelbfieber)

Ich beziehe mich hierfür auf die Untersuchungen von CAUSEY und THEILER (20) im Amazonasgebiet. Leider fehlen hier genauere Angaben über das Vorkommen der Antikörper im Kindesalter.

Dengue

Auffallend ist, daß erst nach dem 19. Lebensjahr Antikörper gegen das Dengue I-Virus nachweisbar sind, und zwar bei 2,9% der Untersuchten (vergl. Abb. 39). In der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen waren alle Sera negativ. Bis zum 39. Lebensjahr steigt der Antikörpergehalt auf 18 % und bei den Untersuchten über 50 Jahre wurden in 22 % der Fälle Antikörper festgestellt.

Ilhéus

Gegen das Ilhéus-Virus (s. Abb. 40) tritt die Antikörperbildung bereits bei den vierjährigen Kindern ein und ist mit 4,7 % nachweisbar. Bei den 15- bis 19-Jährigen besitzen ein Fünftel der Untersuchten Antikörper. Bis zum 39. Lebensjahr haben 38 % der Probanden Antikörper. Nach dem 50. Lebensjahr wächst der Antikörpergehalt gegen das Ilhéus-Virus auf 65 % an.

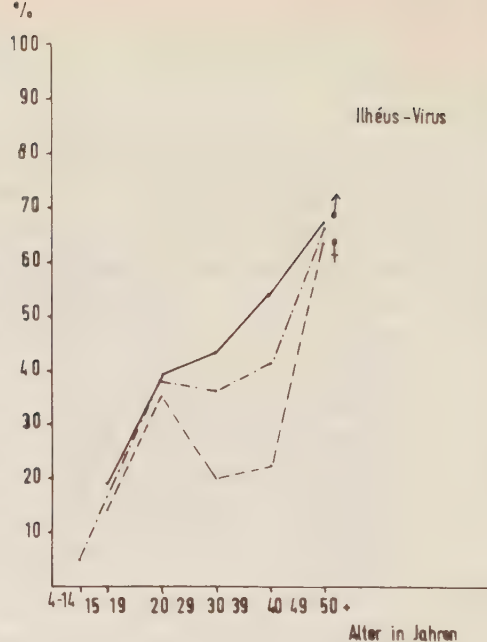
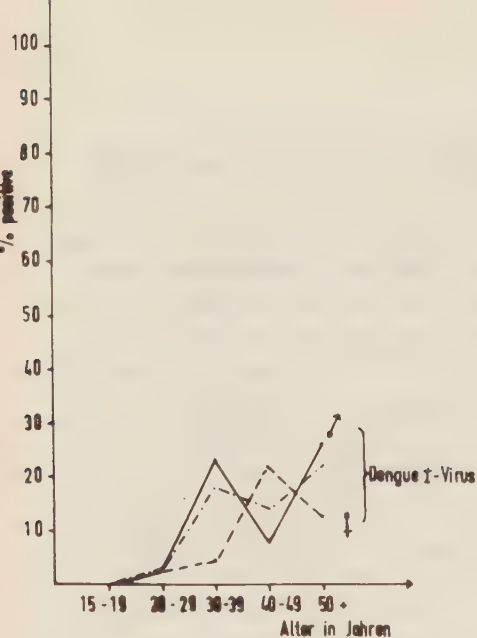


Abb. 39, 40, 41

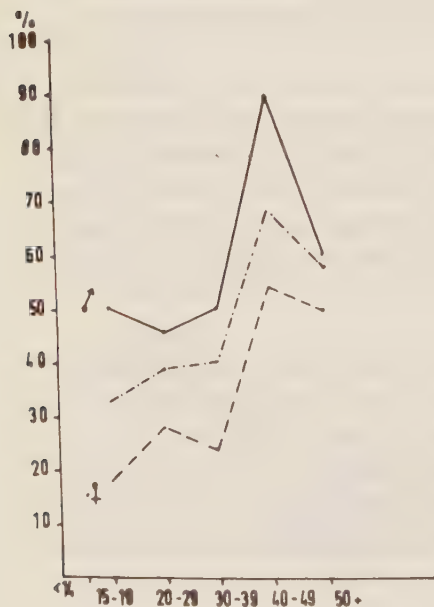
Verteilung von neutralisierenden Antikörpern in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei Bewohnern des Tals des Amazonas in Brasilien gegen:

Dengue I-Virus

Ilhéus-Virus

Gelbfieber-Virus

(gezeichnet nach einer Tabelle von CAUSEY und THEILER (20))



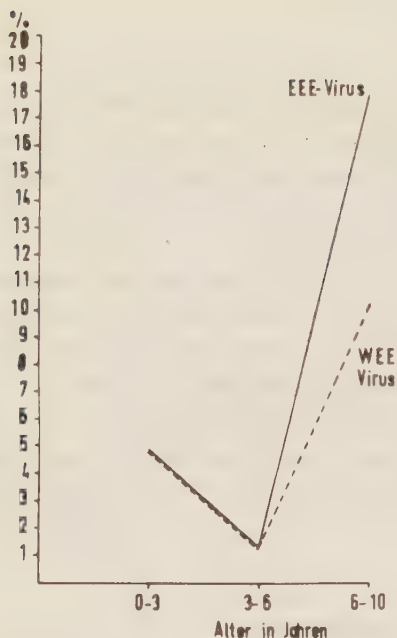
Auffallend ist auch der Unterschied zwischen dem Antikörperspiegel von Männern und Frauen im Zeitraum von 20. bis 49. Lebensjahr, wo bei den Frauen nur rund 20 %, jedoch 40 % der männlichen Probanden Antikörper besaßen.

Gelbfieber

Für das Gelbfiebertvirus (s. Abb. 41) ist ein Anstieg des Antikörpergehaltes mit wachsendem Lebensalter zu verzeichnen, der bis zum 49. Lebensjahr anhält. Danach geht er von dem Maximalwert in Höhe von 68 % auf 58 % bei den über 50 Jahre alten Personen zurück. Bemerkenswert ist jedoch an dieser Kurve der Antikörperverteilung gegen das Gelbfiebertvirus der relativ hohe Prozentsatz (33 %) in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen.

EEE-Virus- und WEE-Virus-Infektionen

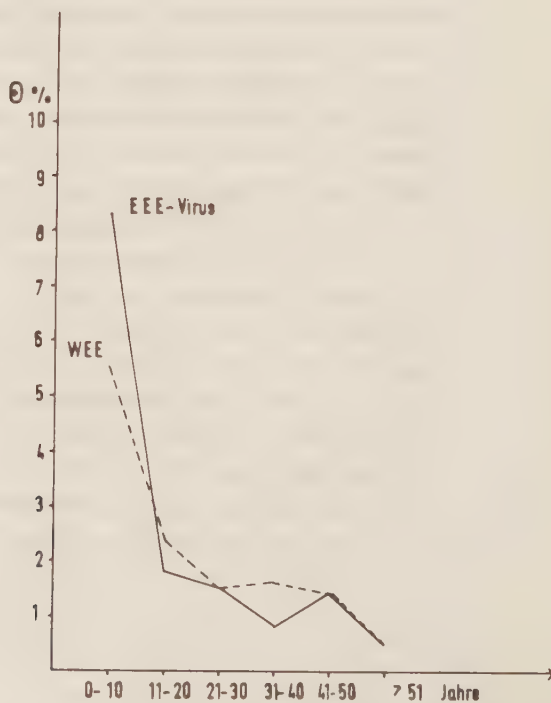
Der Antikörpergehalt gegen das EEE-Virus und das WEE-Virus erreicht bis zum zehnten Lebensjahr seinen Maximalwert, wie LIKAR und NESTROVA (116) bei Probanden aus der Umgebung von Ljubljana feststellten (vergl. Abb. 42). Bis zum sechsten Lebensjahr verhalten sich die Antikörperkurven gegen das EEE-Virus und das WEE-Virus gleich. Der Antikörpergehalt sinkt von 48 % in der Gruppe der 0- bis 3-Jährigen auf 13 % bei den 3 - 6 Jahre alten Kindern. Danach erfolgt gegen beide Virusarten ein steiler Anstieg des Antikörpervorkommens. Bei den 6- bis 10-Jährigen sind in 18 % der untersuchten Seren Antikörper gegen das EEE-Virus und 10,2 % gegen das WEE-Virus nachweisbar. In der Gruppe der 11- bis 20-Jährigen (s. Abb. 43) ist ein steiler Abfall auf 2,4 % für das EEE-Virus bzw. 1,8 % für das WEE-Virus festzustellen. Bis zum 51. Lebensjahr sinkt das Vorkommen nachweisbarer Antikörper gegen das WEE- und das EEE-Virus auf 0,5 %.



Altersverteilung von neutralisierenden Antikörpern gegen das EEE-Virus und das WEE-Virus (gezeichnet nach einer Tabelle von NESTROVA und LIKAR (116))

Abb. 42
Verteilung im Kindesalter

Abb. 43
Antikörperverhalten im Erwachsenenalter



Lipovirus-Infektionen

CHANG und OWENS (21) konnten bereits bei Säuglingen von einem halben Jahr in fast 50 % der Fälle Antikörper gegen das Lipovirus nachweisen, das dem Hepatitisvirus sehr verwandt ist (vergl. Abb. 44). Dieser Prozentsatz erhöht sich bis zum Alter von fünf Jahren auf 70 % und erreicht seinen Höhepunkt in der Gruppe der 5- bis 9,9-Jährigen mit 83 %. Danach in der Gruppe der 10- bis 19,9-Jährigen ist die Zahl der Antikörperträger auf 68 % gesunken. Dieser Wert bleibt fast bis zum Ende des 39. Lebensjahres konstant. Jenseits des 40. Lebensjahres vermindert sich die Zahl der positiven Serumproben auf 24 %.

Meningo-Encephalitis

Die Antikörperverteilung für die "Diphase Tick-borne Meningo-Encephalitis", von SALMINEN (145) und Mitarbeitern untersucht, entspricht der Alterszunahme (vergl. Abb. 45). Antikörper sind erst seit dem zehnten Lebensjahr, also in der Gruppe der 11- bis 20-Jährigen bei 3 % nachweisbar. Bei den 21- bis 30-Jährigen erfolgt ein Anstieg auf 9 %. Danach erhöht sich der Prozentsatz der Antikörperträger vom 31. bis 50. Lebensjahr nur langsam, um dann stufenförmig anzusteigen. So nimmt die Anzahl der positiven Serumproben bei den 51- bis 60-Jährigen auf 21,5 % zu und fällt bei den 61- bis 70-Jährigen auf 17,5 % ab. Ein erneutes Ansteigen der Antikörperwerte erfolgt bei den 71- bis 80-Jährigen auf 30,2 %. Jenseits des 80. Lebensjahres vermindert sich der Prozentsatz der Antikörperträger auf 23 %.

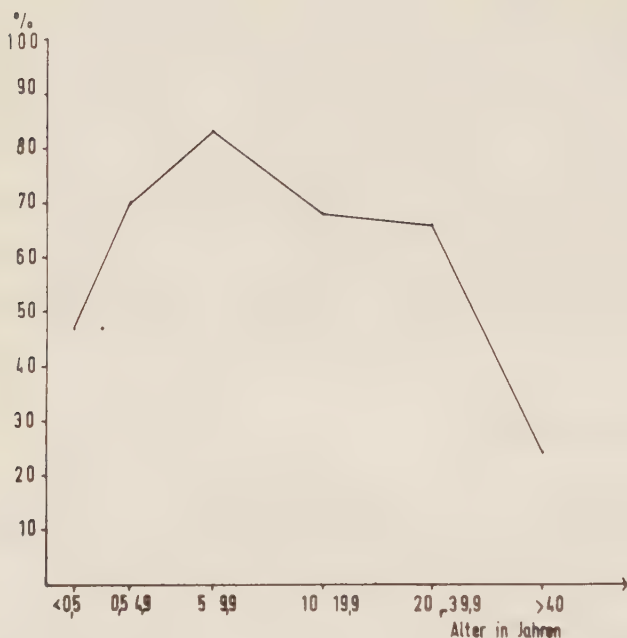


Abb. 44

Altersverteilung von komplementbindenden Antikörpern gegen das Lipovirus in der Bevölkerung von Boston (gezeichnet nach einer Tabelle von CHANG und OWENS (21))

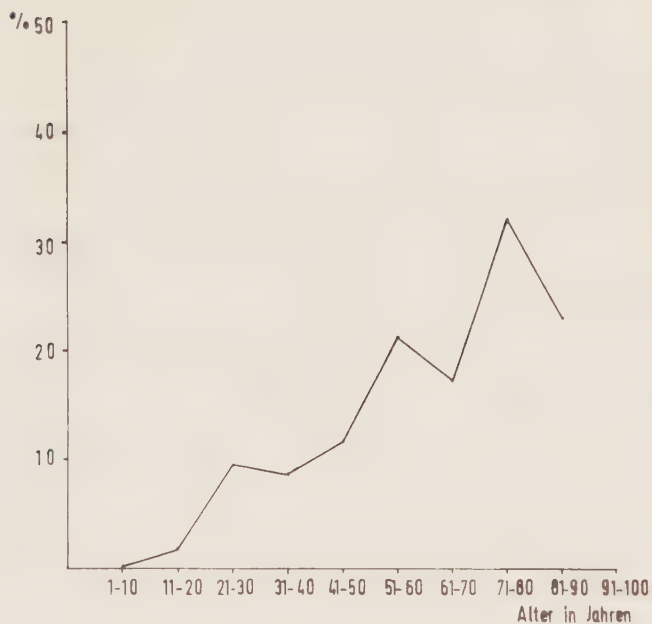


Abb. 45

Altersverteilung von Antikörpern gegen die "Diphasic Tick-borne Meningoencephalitis" in Finnland, ermittelt nach dem Hämagglutinationshemmungstest (gezeichnet nach einer Tabelle von SALMINEN, ERIKSSON und OKER-BLOM (145))

Psittakose

Antikörper gegen die Psittakosevirus-Gruppe sind schon frühzeitig bei Kindern nachweisbar. DANE (29) fand bei 6 % der 0 bis 4 Jahre alten Kinder in Südastralien entsprechende Antikörper (vergl. Abb. 46). Bei den 5- bis 9-Jährigen steigt dieser Wert nur gering auf 8 % an, erreicht aber bei den 10 bis 14 Jahre alten Probanden 20 %. Bis zum 30. Lebensjahr steigt der Antikörpergehalt auf 39 % und erreicht damit seinen Maximalwert. Danach sinkt die Zahl der positiven Reaktionen. Ähnliche Ergebnisse fand DEKKING (32) 1951 in Holland.

WILT (177) und Mitarbeiter, die Untersuchungen der Psittakose-Antikörperverteilung bei Copper-Eskimos und Kutchin-Indianern in Kanada durchführten, stellten ebenfalls eine Zunahme der Antikörperträger mit steigendem Lebensalter fest. Dabei lagen die Höchstwerte bei den 20- bis 40-jährigen Probanden. Danach wurde eine Abnahme der Antikörperträger und der Titer festgestellt.

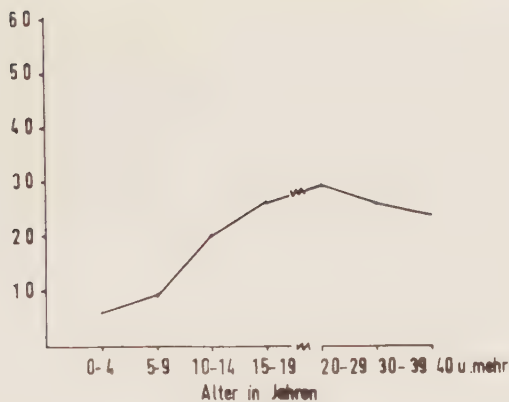


Abb. 46

Komplementbindende Antikörper gegen die Psittakose-Lymphogranuloma-Virusgruppe bei Personen in Waikerie (Süd-Australien) (nach DANE (29))

Diskussion

In dem vorangegangenen Abschnitt wurden die Antikörperverläufe gegen 66 Erregertypen und 11 verschiedene O-Antigene von E.coli aus der Literatur zusammengestellt und beschrieben. Berücksichtigt man, daß von diesen für 23 Kurven die Antikörperwerte zum Teil für das erste Lebensjahrzehnt zusammengefaßt sind und zum anderen Teil detaillierte Angaben erst vom zehnten Lebensjahr vorliegen, so ergibt sich für 44 Antikörpertypen (einschließlich der gegen die E.coli-Antigene gerichteten Antikörper) folgende Gemeinsamkeit: Nach dem Abbau der von der Mutter übernommenen Antikörper bis zum vierten bis sechsten Lebensmonat setzt am Ende des ersten Lebensjahres bzw. um das zweite Lebensjahr die Antikörperbildung ein. Der Antikörpergehalt steigt bis zum fünften bis sechsten Lebensjahr rasch an und erreicht sogar zum Teil die Maximalwerte des Antikörpervorkommens.

Nicht eingeschlossen in die oben genannte Zahl ist der Antikörperverlauf gegen R.mooseri und das Col-SK-Virus, gegen die zwar bei den 0- bis 5-Jährigen noch keine Antikörper nachweisbar waren, die aber bereits bei den 6- bis 10-Jährigen die Höchstwerte erreichen. Jedoch liegt auch hier der Beginn der Antikörperbildung noch innerhalb des beschriebenen Zeitraums von rund vier Jahren, in denen die Mehrzahl der Antikörper erworben wird.

Inwieweit der weitere Kurvenverlauf für die verschiedenen Antikörper variiert, ist bereits beschrieben worden. Besonders bemerkenswert ist die Parallelität der Antikörperkurven in den ersten Lebensjahren, obwohl die Kurven nach Untersuchungen in den verschiedensten Erdteilen (Europa, Asien, Australien, Amerika), Rassen (vergl. Adenovirusantikörper in Taiwan und Amerika), Zeiten (vergl. Diphtherie-Antikörper in New City 1923 und Brooklyn 1958 und in Deutschland 1958 von KÖTTGEN und FORTONG (88)) und sozialen Schichtungen

(vergl. Poliomyelitisantikörper in Lima und Ägypten sowie Masernantikörper in Familien verschiedener Größe) aufgestellt wurden.

Eine Ausnahme bildete lediglich die von MELNICK (105) bei Eskimos in Alaska ermittelte Antikörperkurve für Poliomyelitis, wobei der Hauptanstieg der Antikörperwerte erst zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr eintritt.

Dennoch ergibt sich aus dem Verlauf der überwiegenden Anzahl der verschiedenen Antikörperkurven, daß der Zeitraum der Antikörperbildung auf vier bis fünf Jahre begrenzt ist. Für diese kurze Zeit, in der der Hauptteil der Normalantikörper erworben wird, scheint die bisherige Erklärung, daß die Infektion, d.h. der Kontakt mit den lebenden Erregern, die Voraussetzung der Antikörperbildung ist, unzureichend. Für diese Annahme spricht das Krankheitsgeschehen im frühen Kindesalter. Wie bereits einleitend erwähnt, hat am Ende des ersten Trimenons sowohl die unspezifische als auch die spezifische Abwehr ihren Tiefpunkt erreicht. Die Höchstzahl der Erkrankungen an weitverbreiteten Kinderkrankheiten wie z.B. Diphtherie oder Masern liegt jedoch weit später. So gibt BLACK (8,9) den Erkrankungsgipfel von Masern für jenseits des fünften Lebensjahres, also ungefähr zur Zeit des Schulbeginns, an. In diesem Alter besitzen aber bereits 90 % der Kinder Antikörper. GÄRTNER (46) weist darauf hin, daß die Schleimhaut der Säuglinge und Kleinkinder besonders empfindlich für eine Infektion mit Diphtheriebakterien zu sein scheint, stellt aber fest, daß jenseits des 6. bis 10. Lebensjahres die Wahrscheinlichkeit, daß eine manifeste und schwere Erkrankung entsteht, deutlich größer wird. Das deutet darauf hin, daß wohl in den meisten Fällen erst im späteren Lebensalter der Kontakt mit dem lebenden Erreger stattfindet. Erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang nochmals die Untersuchungen von KÖTTGEN und FORTONG (88). Sie konnten beim Nachweis von Diphtherieantikörpern mit Hilfe des Schick-Testes im Jahre 1958 eine ganz ähnliche Antikörperverteilung feststellen, wie bei ihren Untersuchun-

gen von 1945 und wie SCHICK (147) 1927, obwohl seit 1947 ein starker Abfall der Erkrankungsziffern und des Nachweises von Diphtheriebakterien zu verzeichnen war.

Gegen die Annahme, daß das Kind innerhalb von etwa vier Jahren mit 30 - 40 verschiedenen lebenden Erregern Kontakt hat und Antikörper bilden kann, spricht auch die Erscheinung der Interferenz. So interferiert allein das Rubeolen-virus ua. mit dem Poliomyelitisvirus Typ I und II, mit dem Parainfluenzavirus Typ 2, dem Mumpsvirus, dem Masernvirus, den Arboviren, den Coxsackieviren A₉, B₁, B₃, B₅ (als den am weitesten verbreiteten) und den ECHO-Virustypen 1, 4, 7, 8, 2 und 11.

Ferner haben tierexperimentelle Untersuchungen und Feldversuche gezeigt, daß die lokale Impfung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen eine spezifische Antikörperbildung und einen guten Impfschutz bewirkt.

RAETTIG (140) konnte feststellen, daß Mäuse auch dann gegenüber einer Infektion mit *S. typhi murium* partiell geschützt sind, wenn sie oral mit einem hitzeinaktivierten Impfstoff aus *S. enteritidis*-Bakterien oder mit einem kommerziellen zur oralen Impfung bestimmten Typhus - Paratyphus - Impfstoff unspezifisch immunisiert werden.

FRETER und GANGAROSA (44) wiesen bei Freiwilligen Koproantikörper nach oraler Immunisierung mit inaktivierten Cholera-vibrionen nach und zeigten tierexperimentell, daß diese offensichtlich im Darm lokal gebildeten Antikörper für den Infektionsschutz wichtig sind.

RAUSS und KETI (141) immunisierten Mäuse oral mit formalin-inaktivierten *Sh. flexneri*-Bakterien und wiesen danach Koproantikörper im Homogenat des intestinaltraktes der entbluteten Tiere (mittels der Coombs-Methode kombiniert mit dem indirekten Hämagglutinationstest nach TAKATSY) nach. Mäuseschutzversuche zeigten, daß diese Antikörper die experimentell erwiesene Immunität verursachten.

VAN DE LOO (171) verabreichte Kaninchen inaktivierte *S. paratyphi* mehrfach als Aerosol. Er konnte nach der aerogenen Immunisierung agglutinierende Antikörper im strömenden Blut aber auch in der Lunge, Milz und Knochenmark in entsprechenden Serumtitern nachweisen. Besonders wichtig ist auch der Hinweis, daß bei der histologischen Untersuchung der aerogen immunisierten Kaninchen eine deutliche Vermehrung der Plasmazellen in der Submucosa der Bronchialschleimhaut nachgewiesen wurde. SANARELLI (146) stellte nach einer Inhalationsimpfung mit inaktivierten Meningokokken ungewöhnlich hohe Agglutinin-titer bei Mensch und Kaninchen fest.

Bei der Immunisierung gegen Typhus konnte PERSHIN (126) mit Hilfe von Vi- und O-Antigen, das er Mäusen enteral zuführte, nachweisen, daß die enterale Immunisierung nicht weniger wirkungsvoll war als die subkutane.

TAKAYA (163) konnte bei Kaninchen feststellen, daß die Immunisierung mit inaktivierten Typhusbakterien gemessen am Agglutininanstieg am besten bei intrapulmonaler Anwendung gelingt. Dann folgt die intravenöse und an dritter Stelle die intratracheale Gabe.

An weiteren lokalen Impfmethoden mit inaktivierten Mikroorganismen, die sowohl die Bildung verschiedener Arten von Antikörpern als auch eine im Infektionsversuch belastbare Immunität bewirken, sind zu nennen:

1. Die rektale Immunisierung, wie sie u.a. von COURMONT und ROCHAIX (24, 25, 26, 27) mit hitzeinaktivierten Typhusbakterien durchgeführt wurde,
2. die von FINDER, LASH und SIMONS (39) durchgeführte Immunisierung durch Aufspritzen eines Typhus-Phagen-Lysates auf die Vaginalschleimhaut von Frauen,
3. die kutane Immunisierung, wie sie in Veröffentlichungen zwischen den beiden Weltkriegen beschrieben wird (LUHIERE und CHEVROTIÈRE (98, 99, 100), MATSUMOTO (103), LOWENSTEIN (95, 96, 97)). Hier zeigte sich, daß offen-

bar die skarifizierte oder leicht verletzte Haut durchgängiger ist.

Daß auch in Feldversuchen eine Morbiditäts- und Letalitäts-senkung nach oraler Immunisierung zu erreichen war, dafür mögen die folgenden Beispiele stehen:

GAUTHIER (47) impfte 29 880 Personen in Griechenland oral gegen Ruhr mit einem polyvalenten Impfstoff, weil die subkutane Impfung öfter zu schweren lokalen Impfschäden führte. Er beobachtete in dieser Gruppe trotz reichlicher Exposition keine Erkrankungen mehr. Agglutinine von 8 Typen konnte er in Seren der Impflinge bis zum dritten Monat in einem Titer von 1 : 250 nachweisen.

IGUCHI (73) und Mitarbeiter konnten nach einer oralen Impfung mit einem die drei Ruhrtypen enthaltenden Impfstoff in Pillenform, der dreimal bei Kindern verimpft wurde, eine Senkung der Morbidität um die Hälfte bei gleichzeitiger Verminderung der Letalität nachweisen.

RUSSELL (144), der in Indien bei 650 000 Personen vergleichend eine oral und subkutan durchgeführte Choleraimpfung anwendete, stellte bei 4 982 oral Geimpften eine Erkrankungszahl von 3,6 ‰ und bei 8 455 subkutan Geimpften von 3,7 ‰ fest, bzw. an anderer Stelle von 1 011 oral Geimpften 18,0 ‰ und von 1 250 subkutan Geimpften 25,0 ‰ Erkrankungsfälle fest. RAETTIG (136, 137) führte in einem besonders von Typhus ver-seuchten Kreis in Mecklenburg / Vorpommern die orale Immunisierung mit dreimaliger Gabe von Oraletten durch, nachdem die übliche subkutane Impfung mit TAB-Impfstoffen während der Typhus-Pandemie im Jahre 1945/46 in Bezug auf eine Morbiditätssenkung versagt hatte. Von 42 400 Einwohnern wurden 29 000 auswahlfrei oral geimpft. Die Morbidität für Typhus und Paratyphus sank in den folgenden Monaten auf 1,07 ‰ bei den oral Geimpften. RAETTIG (136, 137) konnte nachweisen, daß die oral Geimpften somit dreimal so wenig wie die Nichtgeimpften erkrankten, während die subkutan Geimpften eine geringere Morbidität aufwiesen als die Nichtgeimpften.

CLUVER (22) gelang es bei der 3 500 Personen umfassenden farbigen Belegschaft in Bergwerken von Südafrika innerhalb von

fünf Jahren, die Typhusmorbidity von 23,0 ‰ auf 4,1 ‰ zu senken. Er impfte alle Personen und danach auch die Neuestellten oral gegen Typhus.

NAKAIDSE (112) konnte ebenfalls nach der oralen Typhusimpfung bei 52 000 Personen in Rußland eine achtmal geringere Morbidity als bei Nichtgeimpften feststellen und berichtet von einer guten Verträglichkeit im Vergleich zur subkutanen Impfung, bei der häufig erhebliche Allgemeinreaktionen auftraten und Malariarezidive provoziert wurden.

Zahlreiche weitere Beispiele über den Erfolg der lokalen Immunisierung mit inaktiviertem Antigen wären anzuführen und ich verweise hierfür auf die 1962 von RAETTIG (138) erschienene Arbeit. Hier stellt sich nun die Frage nach der praktischen Bedeutung des oben Ausgeführten.

Aus dem parallelen Verlauf zahlreicher Antikörperkurven für das frühe Kindesalter und der kurzen Zeitspanne des Beginns der Antikörperbildung,
aus dem bekannten Infektionsgeschehen im Kindesalter,
aus der Tatsache der Interferenz und
aus der Wirksamkeit der lokalen Immunisierung mit inaktivierten Mikroorganismen,

komme ich zu dem Schluß, daß nicht nur klinische, subklinische oder latente Infektionen im Kleinkindalter den allgemeinen Anstieg der Antikörpertiter verursachen, sondern auch Kontakte mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen. Danach ist ein Antikörperkataster für irgendeine Krankheit nicht repräsentativ für die Zahl der durchgemachten Infektionskrankheiten. Daß der Kontakt mit Antigenen zur Bildung von Antikörpern bzw. Gammaglobulinen unbedingt erforderlich ist, darauf lassen die Versuche mit keimfrei aufgezogenen Tieren schließen. Ich erwähne hier die Untersuchungen von BORSOS und KENT (11) des Gammaglobulins und des Trypanosoma cruzi-Agglutinins bei keimfrei aufgezogenen Küken. Sie stellten fest, daß diese

Küken nicht in der Lage waren, nach dem Verlust der mütterlichen Antikörper das Gammaglobulin und damit eingeschlossen das bei älteren Hühnern regelmäßig vorkommende Agglutinin gegen *Trypanosoma cruzi* in einem signifikanten Maß zu ersetzen. GUSTAFSSON und LAURELL (58) wiesen nach Untersuchungen an fünf Generationen keimfrei aufgezogener Ratten signifikant niedrige Konzentrationen von Beta- und Gammaglobulinen nach. An die Versuche von THORBECKE (165), der bei keimfreien Küken der ersten Generation deutlich geringere Gammaglobuline als bei den normalen Kontrolltieren nachwies, knüpft sich die Überlegung, daß der Hauptreiz der Antikörperbildung bei Säugtieren und Vögeln von antigenen Reizen der Umgebung und der Mikroorganismen des Intestinaltrakts ausgeht. NEWTON (115) und Mitarbeiter jedoch stellten beim Vergleich von keimfrei aufgezogenen Meerschweinchen mit normalen Kontrolltieren, die teils mit normaler und teils mit keimfreier Kost gefüttert wurden, größere Unterschiede der Komplementaktivität zwischen den normal aufgezogenen Tieren verschiedener Kost fest. In diesem Zusammenhang ist auch die Untersuchungen von THOMSON (164) und Mitarbeiter zu verweisen, die in Amerika bei Studenten aus wohlhabenden Familien in 75 % der Fälle einen positiven Schick-Test fanden gegenüber von nur 35 % bei Studenten aus ärmerlichen Bevölkerungsklassen.

Wie ist nun aber der Kontakt mit dem Antigen, d.h. mit dem Stimulans der Antikörperbildung im Kindesalter vorzustellen ? Es ist anzunehmen, daß dieser Kontakt mit dem Antigen genau wie bei den beschriebenen lokalen Immunisierungsmethoden oral, stomachal, enteral, nasal, durch Inhalation und durch die verletzte Haut stattfinden kann. Das Verhalten des Kleinkindes, das bekanntlich gern Gegenstände in den Mund steckt oder beleckt bzw. auf dem Boden herumkriecht, macht die Möglichkeit einer solchen natürlichen lokalen Immunisierung mit inaktiviertem Antigen wahrscheinlich. Als Reservoirs für Antigen wären dann z.B. Sandkästen, nicht gechlorte Planschbecken oder Seen oder einfach der auf dem Fußboden sedimentierte Antigen ent-

haltende Staub zu nennen.

PRIMAVESI (133) konnte mit der Alginatmethode bei 22o Flußwasserproben 55 Virus positive Proben = 26,6 % nachweisen, die in den Monaten August, September, den häufigsten Bade-monaten, auf 27 % anstiegen. Bei den nachgewiesenen Viren handelte es sich vor allem neben den Poliomyelitisvirustypen um Typen der Coxsackie- und ECHO-Virusgruppe. Er stellte ferner fest, daß der Poliomyelitisvirustyp I und der Coxsackievirustyp 5 bei Zimmertemperatur nach 6 Wochen inaktiviert sind.

Auf die Möglichkeit und Gesetzmäßigkeiten der aerogenen Verbreitung von Viren weist PETMEZAKIS (127) hin. In Experimenten konnte er noch nach 3,5 Stunden Viren, die mit Staub oder Tröpfchen sedimentiert waren, nachweisen.

Erwähnen möchte ich auch noch in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von KLEIN (84), der bei Haustieren (Pferden, Hunden, Kühen) eine zur Globulinfraction gehörende neutralisierende Substanz, die gegen bestimmte menschliche Viren gerichtet ist, nachweisen konnte. Diese fand er z.B. bei Kühen zu 35 % gegen den poliomyelitisvirustyp I, zu 63 % gegen Typ II und zu 11 % gegen Typ III. Ferner fand er eine solche Substanz gegen die Coxsackievirustypen B₄ und B₅. KLEIN (84) diskutiert, ob es sich bei dieser Substanz um Antikörper handelt und stellt die Frage nach dem antigenen Stimulans.

RAETIG (135) machte bei Versuchen zur Spezifität der Immunkörper gegen Influenza die Beobachtung, daß die Immunkörper nicht nur die Influenzaviren sondern auch die Schweine-Influenzaviren neutralisierten und, daß diese Immunkörper andererseits durch andere Antigene (Staupe, Influenzabakterien) hervorgerufen bzw. beeinflußt werden können. Er deutet diese Feststellung als Beweis dafür, daß der Reiz zur Immunkörperbildung auch in allgemein unspezifischen Ursachen zu suchen ist.

Bevor ich die Überlegungen über die Art des antigenen Stimulans für die Antikörperbildung abschließe, möchte ich die Möglich-

keit des Antikörpererwerbs durch eine Antigengemeinschaft der Erreger, d.h. durch einen unspezifischen antigenen Reiz nicht unerwähnt lassen, wie sie z.B. für *R.prowazekii* und *Proteus OX₁₉* und einige Serotypen der Ballerup-Bethesda-Gruppe mit dem Vi-Antigen von *S.typhi* allgemein bekannt ist. Ich nehme an, daß bei der weiteren Erforschung noch andere Antigengemeinschaften entdeckt werden können in der Art, wie sie von VAN DE VEEN (172) und Mitarbeitern für das Mumpsvirus und das Parainfluenzavirus Typ 2 kürzlich beschrieben wurden, wobei auch besonders auf die nahe Verwandtschaft von Parainfluenzavirus Typ 2 und Sendavirus hingewiesen wurde.

Zusammenfassung

Aus dem Schrifttum werden Beispiele für die Titer von Normalantikörpern in den verschiedenen Lebensaltern gesammelt. Für 77 verschiedene Antigene von Krankheitserregern werden die Antikörperkurven vergleichend beschrieben. Für die meisten Beispiele ergeben sich folgende Gemeinsamkeiten: Verschwinden der von der Mutter passiv übernommenen Antikörper bis zum vierten Lebensmonat und Anstieg der aktiv erworbenen Antikörper in den folgenden 4 bis 5 Jahren. Bisher wurde der aktive Erwerb der Antikörper mit dem Überstehen von Infektionen mit lebenden Krankheitserregern erklärt. Wenn diese Erklärung richtig wäre, müßten sich die meisten Kleinkinder innerhalb von etwa vier Jahren mit mindestens 77 lebenden Krankheitserregern (wahrscheinlich weit mehr) auseinandersetzen. Diese Annahme ist nach epidemiologischen Erfahrungen und wegen der Interferenz der meisten Erreger sicher falsch. Wahrschein-

licher dagegen ist es, daß ein guter Teil der Antikörper im frühen Kindesalter durch Kontakte mit den nicht mehr vermehrungsfähigen Antigenen der Krankheitserreger entstehen. Daß diese Kontakte zur Antikörperbildung führen können, zeigen die zahlreichen Erfahrungen mit der lokalen Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen.

Literaturverzeichnis

- 1) BALÁSZ, V., PINTÉR, M.:
Studies on Coxsackie Virus Infection in Hungary
II. Studies on Neutralizing Antibodies against
Fourteen Different Types of Coxsackie Virus in
Individual and Pooled Human Sera
Acta microbiol. Acad. Sci. hung. 2, 429 - 433 (1955)
- 2) BANGHAM, D. R., HOBBS, K. R., TERRY, R. I.:
Selective Placental Transfer of Serum-Proteins
in the Rhesus
Lancet 1958, II, 351 - 354
- 3) BATTAGLIA, R., LANZARINI, G.:
Sulla frequenza di anticorpi contra C. burnetii
nella popolazione della provincia Piacenza
Igiene mod. 54, 603 - 607 (1961)
- 4) BECH, V.:
Titres of Complement Fixing Measle Antibodies in
Human Sera Collected from One to Five Years after
Illness
Acta path. microbiol. Scand. 50, 81 - 88 (1960)
- 5) BECH, V.:
Titres of Complement Fixing Measle Antibodies
in Sera from Simian and Human Babies
Acta path. microbiol. Scand., 53, 104 - 110 (1961)
- 6) BELLER, F. K.:
Gerinnungsverhältnisse bei Schwangeren und Neuge-
borenen
Leipzig: J. A. Barth 1957

- 7) BENNHOLDT-THOMSEN, C., DIENST, W.:
Pertussisagglutination als Frühdiagnostikum
im Säuglingsalter
Z. Kinderheilk. 60, 445 - 457 (1938)
- 8) BLACK, F.L.:
Measle Antibodies in the Population of New
Haven Connecticut
J. Immunol. 83, 74 - 81 (1959)
- 9) --
Serological Epidemiology in Measles
Yale J. Biol. Med. 32, 45 - 50 (1959)
- 10) BONILLA-SOTO, O., POMALES-LEBRÓN, A.:
Variation with Age of Antistreptococcal Antibodies
and Their Correlation with Antistreptolysin O Titres
in Human Sera
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 102, 337 - 340 (1959)
- 11) BORSOS, T., KENT, N.:
Serum Gamma Globulin and Trypanosoma cruzi Agglutinin
in Embryonic Normal and Germ-Free Chickens
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99, 105 - 108 (1958)
- 12) BRADNING, I.:
The Serum Protein in Some Pacific Natives
Med. J. Aust. 2, 49 - 53 (1958)
- 13) BRAMBELL, F.W.R.:
The Transmission of Antibodies from Mother to
Fetus Problems Concerning the Transmission of
Immunity from Mother to Young
Proc. roy. Soc. Med. 54, 992 - 993 (1961)

- 14) BRAMBELL, F.W.R., HEMMINGS, W.A., HENDERSON, M.:
Antibodies and Embryos
Univ. of London, Athlone Press 1950, 103
- 15) BRAMBELL, F.W.R., BRIERLEY, I., HALLIDAY, R.,
HEMMINGS, W.A.:
Transference of Passive Immunity from Mother
to Young
Lancet 1954, I, 964 - 65
- 16) BRIDGES, R.A., CONDIE, R.M., ZAK, S.J., GOOD, R.A.:
The morphologic basis of antibody formation development
during the neonatal period
J. Lab. klin. Med. 53, 331 - 357 (1959)
- 17) BROWN, D.F., Mc GANDY, R.B., GILLIE, E., DOYLE, J.T.:
Observation on Some Serum Components in Mothers
and Their Newborn Infants
Amer. J. Obstet. Gynec. 77, 556 (1959)
- 18) BRZEZINSKI, S.:
Untersuchungen über die normalen Antistaphylolysine
des menschlichen Serums
Schweiz. Z. Path. 2, 18 - 30 (1939)
- 19) CALMAN, R.M., MURRAY, J.:
Die Übertragung von Antikörpern durch die Placenta
Endeavour 10, 27 (1951)
- 20) CAUSEY, O.R., THEILER, M.:
Virus Antibodies Survey on Sera of the Residents of
the Amazon Valley in Brazil
Amer. J. trop. Med. 7, 38 - 41 (1958)

- 21) CHANG, R.S., OWENS, S.:
Patterns of "Lipovirus" Antibody in Human Populations
J. Immunol. 92, 313 - 319 (1964)
- 22) CLUVER, E.:
Oral immunisation against typhoid in South-Africa
Lancet 1929, I, 1302
- 23) COHEN, J.O., COWERT, G.S., CHERRY, W.B.:
Antibodies Against Staphylococcus aureus In Non-immunized Rabbits
J. Bact. 82, 110 - 114 (1961)
- 24) COURMONT, J., ROCHAIX, A.:
L-immunisation par voie intestinale. Vaccination antityphique
C. R. Acad. Sci. (Paris) 152, 797 et 1027 (1911)
- 25) COURMONT, J., ROCHAIX, A.:
De la durée de l'immunisation, par voie intestinale, contre l'infection éberthienne expérimentale, chez le lapin,
C. R. Acad. Sci. 153, 1087 (1911)
- 26) COURMONT, J., ROCHAIX, A.:
La vaccination antityphique
Lyon méd. 31, 233 (1911)
- 27) COURMONT, J., ROCHAIX, A.:
Immunisation contre l'infection éberthienne expérimentale par voie intestinale, chez le lapin
J. phys. et path. génér. 13, 942 (1912)
- 28) CRAIG, J.P.:
Diphtheria: Prevalence Of Inapparent Infection in a Nonepidemic Period
Amer. J. publ. Hlth. 52, 1444 - 1452 (1962)

- 29) DANE, S.:
Complement fixing Antibodies for the Psittacosis -
Lymphogranuloma Group of Viruses Among Normal
People in South Australia
Med. J. Aust. 1956, 340
- 30) DAVENPORT, F.M., HENESSY, A.V., STUART-HARRIS, J.H.,
FRANCIS, T.:
Epidemiology of Influenza Comparative Serological
Observations in England and the United States
Lancet 269, 469 - 474 (1955)
- 31) DAVIES, J.W., SEVERS, D., WILLIAMS, T.:
Epidemiological Features of the 1959 Newfoundland
Epidemic of Type I Poliomyelitis
Canad. med. Ass. J. 87, 642 - 655 (1962)
- 32) DEKKING, F.:
zit. bei MEYER, K.F., EDDIE, B.
A Review of Psittakosis for the Years 1948 to 1950
Bull. Hyg. 26, 1 (1951)
- 33) DOBIAS, G., BALLÓ, T., KEMENYVARY, J.:
Die Bedeutung des Staphylokokken - Alpha - Anti-
toxintiters bei Pyodermien von Säuglingen, Kindern
und Erwachsenen
Z. Immun.-Forsch. 116, 385 - 404 (1958)
- 34) DOHNER, L.:
Zum Vorkommen von Antikörpern gegen Adenovirus
in unserer Bevölkerung
Dtsch. Gesundh. Wes. 39, 1974 - 1977 (1960)

- 35) DOLMAN, C.E.:
zit. bei KIENITZ, M., WALTER, W.
Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei
gesunden Jugendlichen und Erwachsenen in Nordwest-
deutschland
Z. Immun.-Forsch. 126, 465 - 472 (1964)
- 36) EDWARDS, M.S., GRIFFITH, L.L., SWIFT, P.N.:
Cellular Immunity at Birth
Arch. Dis. Childh. 1958, 512 - 519
- 37) EWERBECK, H., LEVENS, H.E.:
Die Bildung der Serumeiweißkörper des kindlichen
Organismus bis zur Geburt und ihrer Beziehung zum
mütterlichen Eiweißspektrum
Mschr. Kinderheilk. 98, 436 - 440 (1950)
- 38) -- --
Über die Bildung der Serumeiweißkörper in der
Plazenta sowie in ihrem Beitrag am Fettstoff-
wechsel des Feten.
Mschr. Kinderheilk. 99, 297 - 301 (1951)
- 39) FINDER, J., LASH, A.F., SIMONS, J.:
Antigenic absorption through intact vaginal mucosa
in humans
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 27, 368 (1930)
- 40) FISHER, S.:
A Serological Survey On A Group Of Natives Of
The Wabag Area Of The Western Highlands Of New
Guinea For Diphtheria Antitoxin And Antibody
To Haemophilus Pertussis
Med. J. Aust. 15, 405 - 407 (1956)

- 41) FRANCIS, T.:
Symposium on Controlled Vaccine Field Trials:
Poliomyelitis
Amer. J. publ. Hlth. 47, 283 - 287 (1957)
- 42) FRANCO, G., GASPARINI, V.:
Titolazioni comparative dei livelli antistrepto-
lisinici e antistafilosinici nel liquido amniotico,
nel colostro e nel sangue Materno e fetale
Attual. Ostet. Ginec. 5, 555 - 562 (1959)
- 43) FRANK, E., FINE, J., PILLEMER, L.:
Serum Properdin levels in Hemorrhagic Shock
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 89, 223 - 225 (1955)
- 44) FRETER, R., GANGAROSA, E.J.:
Oral Immunisation and Production of Coproantibody
in Human Volunteers
J. Immunol. 91, 724 - 729 (1963)
- 45) PROTINGHAM, T.E., SANYAKORN, K.:
Parainfluenza Viruses in Louisiana
Publ. Hlth. Rep. (Wash) 76, 765 - 770 (1961)
- 46) GÄRTNER, H.: Schutzimpfungen
In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie hrg.
v. H. Replow und H. J. Otte
Stuttgart 1965: G. Fischer
- 47) GAUTHIER, A.:
Essais de vaccinations par la voie buccale contre
la fièvre typhoïde
Ann. Hyg. publ. (Paris) 2, 347 (1924)

- 48) GELFAND, H., FOX, J., LE BLANC, D., ELVEBECK, L.:
Studies on the Development of Natural Antibodies to
Poliomyelitis in Louisiana
J. Immunol. 85, 46 - 55 (1960)
- 49) GERISCH, G., LÜDERITZ, O., RUSCHMANN, E.:
Antikörper fördern die Phagocytose von Bakterien
durch Amöben
Z. Naturforsch. 22 b, 109 (1967)
- 50) GIBBELS, E., SCHEID, W.:
Über das Verhalten neutralisierender Antikörper
gegenüber 14 ECHO-Virustypen bei Kindern und Er-
wachsenen aus Westdeutschland
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 182, 425 - 442 (1961)
- 51) -- --
Neutralisierende Antikörper gegenüber 11 ECHO-Virus-
typen im Serum von Erwachsenen aus Westdeutschland
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 189, 124 - 135 (1963)
- 52) GIULLA, U.:
Problemi attinenti alla Coagulazione del Sangue
Atti del prima Simposio Genova Dez. 1953, 61
- 53) GOLDBLUM, N., MELNICK, J.L.:
Complement Fixing Antibodies to Type 2 (Lansing)
Poliomyelitis in a Normal Population of Subtropical
Area
J. exp. Med. 96, 175 - 185 (1952)
- 54) GOOD, R.A., ZAK, S.J.:
Disturbances in Gamma-Globulin Synthesis as
"Experiments of Nature"
Pediatrics 18, 109 - 149 (1956)

- 55) GRABAR, P.:
Grundbegriffe der Immunologie, Antikörper, Antigene,
Antigen-Antikörperreaktionen und ihre Folgen
In: Immunpathologie in Klinik und Forschung
hrsg. v. Miescher, P. und K.O. Vorländer / Thieme 1957
- 56) GREENBERG, L., BLAKE, J.D.:
An Immunological Study Of the Canadian Indian
Canad. Med. Ass. J. 77, 211 - 216 (1957)
- 57) GROSSER, O.:
Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation
des Menschen und der Säugetiere
München 1927: J.F. Bergmann
- 58) GUSTAFSSON, B.E., LAURELL, C.B.:
Gamma Globulin in Germ-Free Rats
J. exp. Med. 108, 251 - 258 (1958)
- 59) HALLIDAY, R.:
Prenatal and postnatal transmission of passive
immunity to young rats
Proc. roy. Soc. B. 144, 427 - 430 (1955)
- 60) -- --
The production of antibodies by young rats
Proc. roy. Soc. B 147, 140 - 144 (1957)
- 61) HAMBLING, M.H.:
A Survey of Antibodies to Respiratory Syncytial
Virus in the Population
Brit. med. J. 1964, 1223 - 1225

62) HARTLEY, P.:

The effect of peptic digestion on properties
of diphtheria antitoxin

Proc. roy. Soc. B. 138, 499 - 513 (1951)

zit. nach BRAMBELL, F.W.R. (13)

63) HENIGST, W.:

Orientierende Untersuchungen über das Vorkommen von
neutralisierenden Antikörpern gegen Coxsackievirus
in der gesunden Bevölkerung

Z. Hyg. Infektkr. 148, 307 - 317 (1962)

64) --

Virologische und serologische Befunde bei gehäuft auf-
tretenden ECHO-Virus Typ 8-Infektionen

Z. Hyg. Infektkr. 148, 557 - 564 (1962)

65) -- , FOX, I.P., GELFAND, H.M.:

Über die Ausbreitung des Poliomyelitisvirus und
anderer im menschlichen Stuhl auftretender Viren

Münch. Med. Wschr. 31, 1117 - 1121 (1957)

66) HERING, L., DITTBERNER, A.:

Ergebnisse mit dem Microlatextest bei Reihenunter-
suchungen auf B. pertussis-, parapertussis- und
B.bronchiseptica-Antikörper im Kleinkind und Kin-
desalter

ärztl. Lab. 7, 213 - 217 (1966)

67) HILLEMANN, M.R., ANDERSON, S.A., LEVINSON, D.J.:

Occurrence and Significance of Adenovirus Antibody
in Sera of Recruits and Cadre Military Personnel

Amer. J. Hyg. 67, 179 - 186 (1958)

- 68) HITZIG, W.H.:
Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline
(Gamma- und Beta₂-Globuline)
Helv. paediat. Acta 12, 596 - 605 (1956)
- 69) HOLY, J.:
Der Virusantikörpergehalt bei Frühgeborenen und
normalen Neugeborenen
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 177, 1 - 15 (1960)
- 70) HORSTMANN, D.M., SAENZ, A.C., OPTON, E.M.:
Immunity to Poliomyelitis in Guatemala
Bull. Wld Hlth Org. 22, 255 - 262 (1960)
- 71) HUSSELS, H., HENNESSEN, W.:
Untersuchungen über die Wirksamkeit von Poliomye-
litisimpfstoff (Sabin) bei jungen Säuglingen
Med. Klin. 5, 165 (1966)
- 72) INGESTAD, R., WINDBLAD, S.:
Normal Values of Antistreptolysin and Antistaphy-
lolsintitres as studied over 4 1/2 years in the
Sera of Healthy Blood Donors
Acta path. microbiol. Scand. 57, 455 - 464 (1963)
- 73) IGUCHI, J., OHOTSUBO, I., SUGINO, T., KANNO, J.,
NAGATSUKA, T., OKUAKI, G., KASHIWAGI, S., OSHIMA,
K., EGHUCHI, C., HACHIYA, T., MISAKA, O., OHSUKA, T.:
Prophylaxis of dysentery by per os immunization
Kitasato Arch. exp. Med. 9, 218 (1932)
- 74) ISLAKER, H.:
Unspezifische humorale Abwehrmechanismen
Schweiz. med. Wschr. 88, 127 (1958)

- 75) JANEWAY, C.A., GITLIN, D.:
The Gamma Globulins
Advanc. Pediat. 9, 65 (1957)
- 76) JUNGBLUT, C., BAUTISTA, G.:
Antibodies Against Col-SK-Virus in Mexican Sera
Amer. J. trop. Med. Hyg. 3, 466 - 474 (1954)
- 77) KAHLOW, A.:
Masernantikörper bei ausgewählten Personengruppen
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 201, 153 (1966)
- 78) KALTER, S.:
A Serological Survey of Antibodies to Selected Enteroviruses
Bull. Wld Hlth Org. 26, 759 - 763 (1962)
- 79) KELLER, W.:
Poliomyelitis, Pseudopoliomyelitis und Parapoliomyelitis
Dtsch. med. Wschr. 79, 1125 - 1127 (1954)
- 80) -- , VIVELL, O.:
Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das Toxoplasma Gondii mit dem Sabin-Feldmannschen Farbttest
Z. Kinderheilk. 71, 42 - 60 (1952)
- 81) KIENITZ, M., KÜMMEL, J.:
Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei Neugeborenen und ihren Müttern
Z. Immun.-Forsch. 120, 54 - 61 (1960)
- 82) -- , --
Untersuchungen zur diaplacentaren Übertragung von Antihaemolysinen
Z. Immun.-Forsch. 120, 106 - 119 (1960)

- 83) -- , WALTER, W.:

Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei
gesunden Jugendlichen und Erwachsenen in Nordwest-
deutschland

Z. Immun.-Forsch. 126, 465 - 472 (1964)

- 84) KLEIN, M.:

The Significance of Human Antiviral Neutralizing
Substance in Animal Sera

Ann. N. Y. Acad. Sci. 70, 362 - 365 (1958)

- 85) KNÜCHEL, F.:

Unterfraktionierung der Gamma-Globuline in diffe-
rentialdiagnostischer Bedeutung

Z. ges. exp. Med. 125, 345 - 358 (1955)

- 86) KOCH, F., SCHULTZE, H.E., SCHWICK, G.:

Komplementfaktoren und Properdin beim gesunden
Säugling im ersten Lebensjahr

Klin. Wschr. 36, 17 - 20 (1958)

- 87) KÖHLER, W.:

Der Antistreptolysin-Normaltiter in NO-Deutschland

Z. Immun.-Forsch. 116, 145 - 152 (1959)

- 88) KÖTTGEN, V., FORTONG, G.:

Zur Immunitätslage gegenüber der Diphtherie im
Kindesalter

Medizinische 26, 1227 - 1229 (1959)

- 89) KRADOLFER, F., WYLER, R.:

Unspezifische Resistenzfaktoren bei Virusinfektionen
Schweiz. allg. Path. 21, 83 - 88 (1958)

- 90) KRECH, U.:
Über das Vorkommen von ECHO-Virus in der Schweiz
Schweiz. med. Wschr. 19, 558 - 566 (1957)
- 91) KUNIN, C.M.:
Antibody Distribution Against Nonenteropathic E.coli
Arch. intern. Med. 110, 676 - 686 (1962)
- 92) LAURELL, G., WALLMARK, G.:
zit. bei KIENITZ, M., KÜMMEL, J.
Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei
bei Neugeborenen und ihren Müttern
Z. Immun.-Forsch. 120, 53 - 61 (1960)
- 93) LA VECK, G.D., WINN, J.F., WELCH, S.F.:
Inapparent Infection with Western Equine Encephalitis
Virus: Epidemiologic Observations
Amer. J. publ. Hlth 45, 1409 - 1416 (1955)
- 94) LÖFLER, H., HÄSSIG, A.:
Nachweis neutralisierender Poliomyelitisantikörper
bei gesunden Erwachsenen in der Schweiz mittels eines
He-la Farbtestes in Platten
Helv. med. Acta 415, 532 - 538 (1956)
- 95) LÖWENSTEIN, E.:
Salbenprophylaxe der Diphtherie
Klin. Wschr. II, 2283 (1929)
- 96) --
Über percutane Immunisierung
Wien. klin. Wschr. I, 193 (1929)
- 97) --
Über percutane Typhus-Schutzimpfung
Wien. klin. Wschr. II, 996 (1931)

- 98) LUMIÈRE, A.:
La typho-vaccination par voie intestinale est-elle possible?
Press. Med. 1915, 23
- 99) -- , CHEVROTIER, J.:
Sur la vaccination antityphique par voie gastro-intestinale
C. R. Acad. Sci. 158, 197 (1914)
- 100) -- --
Die Typhusschutzimpfung vom Magendarmkanale aus
Münch. med. Wschr. 61, 739 (1914)
- 101) MALMNÄS, C., LÖFGREN, S., ADAMSON, A.:
Om övergang av antikroppar från modern till fostret och det nyfödda barnet
Svenska Läk.-Tidn. 48, 1737 - 1741 (1951)
- 102) MARTIN DU PAN, R., SCHEIDEGGER, J. J.:
Etude immunologique et biochimique de l'immunité chez le nouveau-né
Rev. port. Pediat. 22, 51 - 59 (1959)
- 103) MATSUMOTO, S.:
Investigation into the resorption of substances through a cutaneous and mucous surface. An attempt to immunize by percutaneous application of vaccines. (An experiment with typhus vaccine)
Acta dermat. (Kyoto) 25, 91 (1935)
- 104) MELLBIN, T.:
Sero-Immune Patterns for Poliomyelitis and Mumps in Children of Nomad Lapps
Acta Paediat. (Uppsala) 51, 33 - 40 (1962)

- 105) MELNICK, L., PAUL, J.R., WALTON, M.:
Serologic Epidemiology of Poliomyelitis
Amer. J. publ. Hlth 45, 429 - 437 (1955)
- 106) MIKA, L.A., PIRSCH, J.B., POLLAK, I.:
Studies on Mixed Infections
V. Effect of Stressor Compounds in Combined
Infection with Brucella suis and Coxiella burnetii
J. Bact. 77, 189 - 193 (1959)
- 107) MILLER, J.J., SAITO, T.M., SIVERBERG, R.J.:
zit. b. HERING, L., DITTBERNER, A.
Ergebnisse mit dem Microlatextest bei Reihenunter-
suchungen auf B. pertussis, parapertussis und
B. bronchiseptica-Antikörper im Kleinkind- und
Kindesalter
Ärztl. Lab. 7, 213 - 217 (1966)
- 108) MORBIDELLI, R., LANZA, I., PAPOTTI, G.:
Il titolo antistafilolisisimico nel bambino normale
Minerva Pediat. 8, 35 - 36 (1956)
- 109) MOSS, P.D.:
Serological Studies with Respiratory Syncytial Virus
Lancet 1963, I, 298
- 110) MULLER, F.:
Experimentelle Beiträge zum Problem der Immunität
und Altern am Beispiel der Mumpsvirus-Immunität
Z. Altersforsch. 10, 1 - 7 (1956)
- 111) MURRAY, R.J., CALMAN, M., LEPINE, A.:
zit. bei KIENITZ, M., KUMMEL, J.
Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei
Neugeborenen und ihren Müttern
Z. Immun.-Forsch. 120, 54 - 61 (1960)

- 112) NAKAIDSE, G.:
Ergebnisse der Peroralimpfung gegen den Unterleibstypus für vier Jahre
Z. allg. Mikrobiol. 19, 75 (1937)
- 113) NASZ, I., TOTH, M.:
Frequency and Distribution of the Complement Fixing Antibodies to Adenovirus in Several Groups of Hungaria's Population
Acta microbiol. Acad. Sci. hung. 6, 203 - 207 (1959)
- 114) -- --
Der Nachweis von komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern gegen Adenoviren
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 178, 141 - 148 (1960)
- 115) LE NEMIER, R., ROBERTS, P.H., LE DEAUX, S.:
Observation of Antistreptolysin O, C - reactive Protein and Electrophoretic Protein Patterns in Maternal and Neonatal Sera
J. pediat. 51, 493 - 501 (1957)
- 116) NESTROVA, L., LIKAR, M.:
Serologic Evidence for Group A Arthropod - Borne Virus Antibodies in Some Human and Animal Sera
Path. et Microbiol. 24, 1129 - 1134 (1961)
- 117) NEWTON, W.L., PERMINGTON, R.M., LIEBERMANN, J.E.:
Comparative Hemolytic Complement Activities of Germ-Free and Conventional Guinea Pig Serum
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 104, 486 - 488 (1960)
- 118) NIGRO, N., ANSALDI, N., CROSATO, M.:
Frequenza e titolo degli anticorpi F. C. anti-Coxsackie B nell' infanzia
Minerva Pediat. 12, 1079 - 1085 (1960)

- 119) NÖCKER, J., BEMM, H.:
Einwirkung von Alter und Geschlecht auf die
Serumglobuline
Z. Altersforsch. 9, 328 - 339 (1955)
- 120) OBERHOFFER, G., PROKOP, O., SCHUBERT, G.:
Untersuchungen zur Frage des Lebensalters und
Immunisierungseffektes
Z. Immun.-Forsch 114, 10 - 16 (1957)
- 121) OSBORN, J. J., DANCIS, J., ROSENBERG, B.V.:
Studies of the Immunology of the Newborn Infant
III. Permeability of the Placenta to Maternal
Antibody During Fetal Life
Pediatrics 10, 450 (1952)
- 122) PAGE, E.W., GLEDENING, M.B., MARGOLIS, A.,
HARPER, H.A.:
Transfer of D- and L- Histidin Across the Human
Placenta
Amer. J. Obstet. Gynec. 73, 589 - 594 (1957)
- 123) PAUL, J.R., BARNETT, V.H., GOLDBLUM, N.A.:
Survey of Neutralizing Antibodies to Poliomyelitis
Virus in Cairo Egypt
Amer. J. Hyg. 55, 402 - 413 (1952)
- 124) -- , MELNICK, J.L., RIORDAN, J.T.:
Comparative neutralizing antibody patterns to
Lansing (Type 2) poliomyelitis virus in different
populations
Amer. J. Hyg. 56, 232 - 251 (1952)
- 125) PERLICK, E.:
Complement and artificial hibernation
Rev. belge. path. 29, 537 - 540 (1956)

- 126) PERSHIN, B.B.:
Zur enteralen Immunisierung gegen Typhus
2. Mitteilung: Die Wirksamkeit der enteralen
Immunisierung mit chemischen Vi- und O-Antigen
Bull. exp. Biol. Med. 10, 107 - 110 (1965) (russ.)
- 127) PETMEZAKIS, J.:
Zum Nachweis von aerogen übertragenen Viren
Versuche von Sedimentation von Virus in Aerosolen
Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 201, 273 - 301 (1966)
- 128) PILLEMER, L., RATNOFF, O.D., BLUM, C., LEPOW, H.J.:
The Inactivation of Complement and Its Components
by Plasmin
J. exp. Med. 97, 573 - 588 (1953)
- 129) -- , BLUM, L., LEPOW, H.J., ROSS, O.A., TODD, E.W.:
The Properdin System and Immunity
I. Demonstration and isolation of a new serum
protein, properdin and its role in immun phenomena
Science 120, 279 - 285 (1954)
- 130) PIRE, E.:
Ricerche sulla presenza di anticorpi tifici O, H, Vi
nel siero di soggetti anamnesticamente negativi
Igiene Mod. 51, 107 - 117 (1958)
- 131) POLAK, H., POLAKOVA, K.:
Leukocytenbewegung und Immunitätsvorgänge bei
Erwachsenen und Kindern
Z. ges. inn. Med. 12, 966 - 976 (1957)
- 132) POTTER, C.W., HEDDEN, W.J.:
The distribution of Adenovirus Antibodies in Normal
Children
J. Hyg. (Lond.) 61, 155 (1963)

133) PRIMAVESI, C.A.:

Virologische Untersuchungen von Oberflächengewässern und ihre Ergebnisse

Arch. Hyg. (Berl.) 150, 196 - 207 (1967)

134) RAETTIG, H.:

Untersuchungen zur Immunität und Serologie der Influenza

1. Mitteilung: Die Agglutinationshemmungsmethode nach HIRST und ihre Ergebnisse beim gesunden Menschen

Zbl. Bakt. 1. Abt. Ref. 152, 159 - 186 (1947)

135) --

Untersuchungen zur Immunität und Serologie der Influenza

3. Mitteilung: Die Frage der Spezifität der Agglutinationshemmungsmethode nach HIRST, Versuche zur Spezifität der Erreger

Zbl. Bakt. 1. Abt. Ref. 152, 381 - 403 (1947)

136) --

Erfahrungen und vergleichende Betrachtungen über die Erfolge der parenteralen und peroralen Typhusschutzimpfung

Z. Immun.-Forsch. 108, 165 (1950)

137) --

Typhusimmunität und Schutzimpfung

Jena 1952

138) --

Die lokale Immunisierung mit inaktiviertem Antigen gegen bakterielle Darminfektionen (Typhus, Paratyphus, Cholera, Ruhr)

Zbl. Bakt. 1. Abt. Ref. 183, 427 - 480 (1962)

139) --

Die aktive Immunisierung gestern, heute und morgen
Wiener med. Wschr. 113, 366 - 370 (1963)

140) --

Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen
Mikroorganismen oder ihren Antigenen

2. Mitteilung

Zbl. Bakt. 1. Abt. Orig. 197, 368 - 388 (1965)

141) RAUSS, K., KETTYI, J.:

Serum and Coproantibodies in Mice Immunized Perorally
with Shigella flexneri

Z. Immun.-Forsch. 127, 37 (1964)

142) RIMINGTON, C., BICKFORD, J.A.:

Pre- and Post-Natal Development of Immunity
Lancet 1947, I, 781 - 785

143) ROCUZZO, M., PANE, A.:

Quadro proteico e tasso agglutinante in sogetti
immaturi sotto l'azione di uno stimolo vaccinale
Riv. pediat. sicil. 13, 428 - 436 (1958)

144) RUSSELL, A., J.H.:

Besredka's cholera bilivaccin versus anti-cholera
vaccine: A comparative field test

Trans. far east. Ass. trop. Med. I, 523 (1929)

145) SALMINEN, A., ERIKSSON, A.W., OKER-BLOM, N.:

Hemagglutination - Inhibiting Antibodies in the
Human Population of an Epidemic Area of Diphasic
Tick - borne Meningoencephalitis

Arch. ges. Virusforsch. 2, 215 - 223 (1961)

146) SANARELLI, G.:

Sulla vaccinazioni per via nasale

Ann. d'ig. 34, 861 (1924)

- 147) SCHICK, B.:
zit. bei KÖTTGEN, V., FORTUNG, G.:
Zur Immunität gegenüber der Diphtherie im Kindes-
alter
Medizinische 26, 1227 - 1229 (1958)
- 148) SCHIFF, F., MENDLOWICZ, L.:
Quantitative Untersuchung über Isoagglutinine
mit besonderer Berücksichtigung der Leukämie
Z. Immun.-Forsch. 48, 1 - 22 (1926)
- 149) SCHMIDT, G.W.:
Klinische Befunde zur Gamma-Globulinbildung im
1. Trimenon
Mschr. Kinderheilk. 108, 499 - 501 (1960)
- 150) SCHMIDT, J., TAUCHNITZ, C., KÜHN, O.:
Untersuchungen über das Vorkommen haemagglutinations-
hemmender Antikörper gegen Parainfluenzavirus in der
Bevölkerung
Z. Hyg. Infekt.-Kr. 150, 163 - 178 (1964)
- 151) SEIFERT, H.:
Serum-Antistreptolysintiter und Lebensalter
Z. ges. inn. Med. 14, 641 (1959)
- 152) SEJDA, J., HELC, J., STRAUSS, J.:
Observation of the Protection Effect of Live
Measles Vaccines in the First Year After Vaccination
J. Hyg. Epidem. (Praha) 10, 288 - 295 (1966)
- 153) SIMON, C.:
zit. bei HERING, L., DITBERNER, A.
Ergebnisse mit dem Microlatextest bei Reihenuntersuchun-
gen auf B. pertussis, parapertussis und B. bronchisep-
tica-Antikörper im Kleinkind- und Kindesalter
Ärztl. Lab. 7, 213 - 217 (1966)

- 154) SQUERI, L., PERNICE, A., JOLI, A.:
Sulla diffusione degli anticorpi anti-influenzali
nella popolazione normale messinese
Riv. Ist. Sieroter. Ital. 35, 472 - 479 (1960)
- 155) STANLEY, N.F., CHOO, S.B.:
Serological Epidemiology of Arbor-Viruses in
Western Australia
Med. J. Aust. 48, 781 - 783 (1961)
- 156) STARK, J.E., HEATH, R.B., PATO, S.:
A Study of the Antibodies against Parainfluenza
Viruses in Childrens' Sera
Arch. ges. Virusforsch. 14, 160 - 168 (1964)
- 157) STERNER, G., SVARTZ-MALMBERG, G.:
Adenovirus Neutralizing Antibodies in Swedish
Children
Acta Paediat. (Uppsala) 51, 617 - 620 (1962)
- 158) STOKES, J., REILLY, C.M., BUNAK, E.B., HILLEMANN, M.R.:
Immunologic Studies of Measles
Amer. J. Hyg. 74, 293 - 303 (1961)
- 159) STREAN, G.J., GELFAND, M.M., PARILANIS, V.,
STERNBERG, J.:
Maternal-Fetal Relationships: Placental transmission
of poliomyelitis antibodies in newborn
Canad. med. Ass. J. 77, 315 - 323 (1957)
- 160) STUCK, B., NATZSCHKA, J., WIESNER, H.:
Untersuchungen zum Antistreptolysingehalt von
Müttern und Neugeborenen
Klin. Wschr. 35, 924 - 929 (1957)

- 161) SURGENOR, D.M., SHORE, D.H.:
Interaction of Plasma Proteins with Barium-Sulphate
Int. Congress on Blood Transmission, Paris,
Sept. 1954
- 162) TAI, F.-H., GRAYSTON, T.J.:
Adenovirus Neutralizing Antibodies in Persons on
Taiwan
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 881 - 884
(1962)
- 163) TAKAYA, Y.:
Vergleichende Untersuchung der Agglutininbildung
bei Kaninchen durch intrapulmonale, intravenöse
und intratracheale Einverleibung von abgetöteten
Typhusbazillen
Iber. Kurashiki-Zentr.-Hosp. 10, 82 (1935)
- 164) THOMSON, S., GLAZEBROOK, C., GREEN, C.A.:
Schick- and Dick- Reactions in Different Classes
of the Community
J. Hyg. 40, 115 - 121 (1940)
- 165) THORBECKE, G.J., GORDON, H.A., WOSTMANN, B.,
WAGNER, H., REYNIERS, J.A.:
Lymphoid Tissue and Serum Gamma Globulin in
Young Germfree Chickens
J. infect. Dis. 101, 237 - 251 (1957)
- 166) TREVERROW, V.E.:
Concentration of Gamma Globulin in the Infants
During the First Three Months of Life
Pediatrics 24, 746 - 751 (1959)

- 167) ÜBEL, H.:
Serumeiweißkörper bei Wistaratten
Z. Altersforsch. 10, 149 - 153 (1956)
- 168) VALENTINE, F. C. O., BUTLER, E. C. B.:
zit. bei KIENITZ, M., WALTER, W.
Der Staphylokokken - Alpha - Antitoxintiter bei
gesunden Jugendlichen und Erwachsenen in West-
deutschland
Z. Immun.-Forsch. 126, 465 - 472 (1964)
- 169) VALQUIST, B.:
The transfer of antibodies from mother to
offspring
Advanc. Pediat. 10, 301 (1958)
- 170) -- , LANGERCRANTZ, R., NORDBRING, F.:
Maternal and Fetal Titres of Antistreptolysin
and Antistaphylolysin at Different Stages of
Gestation
Lancet 1950, II, 851 - 853
- 171) VAN DE LOO, J.:
Über die Lokalisation der Antikörperbildung nach
aerogener Immunisierung
Virchows. Arch. path. Anat. 333, 40 (1960)
- 172) VAN DE VEEN, J., SONDERKAMP, H.J.:
Secondary Antibody Response of Guinea pigs to
Parainfluenza und Mumps-Viruses
Arch. ges. Virusforsch. 15, 721 - 734 (1965)
- 173) VOGT, D.:
Zur Aussprache über: Immunelektrophoretische
Untersuchungen zur Herkunft des Gamma-Globulins
beim Neugeborenen von E. ZAPP
Mschr. Kinderheilk. 108, 122 (1960)

- 174) WALTON, M., MELNICK, J.L.:
Poliomyelitis Antibodies in Two Differing Socio-economic Groups Within the Same City
Yale J. Biol. Med. 27, 350 - 369 (1955)
- 175) WASZ-HÖCKERT, O., WAGNER, O., HAUTALA, T.,
WIDHAM, O.:
Transmission of antibodies from mother to fetus
Ann. med. exp. et biol. fenn. 34, 444 (1956)
- 176) WIESENER, H.:
Passiv übertragene Antikörper bei Neugeborenen
und ihr Abbau in den ersten Lebensmonaten
Int. J. prophyl. Med. 3, 108 - 111 (1959)
- 177) WILT, J.C., HILDES, J.A., STANFIELD, F.J.:
The Prevalence of Complement Fixing Antibodies
Against Psittacosis in the Canadian Arctic
Canad. med. Ass. J. 81, 731 - 733 (1959)
- 178) ZAPP, E.:
Immunelektrophoretische Untersuchungen zur
Herkunft des Gamma-Globulins beim Neugeborenen
Mschr. Kinderheilk. 108, 120 - 122 (1960)
- 179) BALLOWITZ, L.:
Leukozytenfunktionen bei gesunden und kranken
Kindern. III. Mitteilung: Verhalten der Leuko-
zytenfunktionen beim Menschen.
Zbl. f. Bakt. I. Orig. 168, 95 - 140 (1957)

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich

Herrn Professor Dr. med. Hansjürgen Raettig
für die freundliche Überlassung des Themas, sein großes
Verständnis und die Unterstützung bei ihrer Durchführung
danken.

Lebenslauf

Am 15. März 1943 wurde ich in Berlin als Tochter des Facharztes für Orthopädie Dr. med. Hans-Günther Straubel und seiner Ehefrau Dr. med. Edeltraud Straubel, geb. Spahr geboren.

Im Herbst 1949 wurde ich in die Grundschule Bad Bibra eingeschult, ging vom 1. 9. - 30. 11. 1957 auf die Goethe-Oberschule in Roßleben und legte am 28. 2. 1962 an der Jakob-Grimm-Schule in Kassel die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Justus-von-Liebig-Universität in Gießen, wo ich im Wintersemester 1962/63 das Vorphysikum mit "gut" ablegte. Vom Wintersemester 1963/64 an studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Breisgau, an der ich im Sommersemester 1964 das Physikum mit "gut" bestand. In den klinischen Semestern studierte ich in Freiburg/Breisgau, Wien, Berlin und München, wo ich am 2. 8. 1968 das medizinische Staatsexamen mit "gut" ablegte.

Seit dem 4. 11. 1968 habe ich eine Stelle als Medizinalassistentin im Krankenhaus Burghausen.

Druck: Verlag und Photodruck Leo Janikowski

8 München 13

Amalienstr. 59
Gabelsbergerstr. 19

